Note de réévaluation REV2008-03

Examen de la réévaluation effectuée en 2004 sur l'huile de citronnelle et de composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel

En septembre 2004, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada proposait d'abandonner graduellement l'homologation des insectifuges personnels à base d'huile de citronnelle et de composés apparentés à moins que les titulaires fournissent des données pour lever les incertitudes identifiées dans le cadre de la réévaluation. Les raisons justifiant cette proposition ont été publiées à des fins de consultation dans le projet d'acceptabilité d'homologation continue intitulé *Réévaluation de l'huile de citronnelle et des composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel* (PACR2004-36).

Afin de résoudre les différences entre les résultats de l'évaluation standard des risques réalisée par l'ARLA et l'innocuité apparente de l'huile de citronnelle, l'ARLA a convoqué un comité d'experts scientifiques indépendants pour examiner les raisons justifiant la décision proposée dans le PACR2004-36.

Ce document résume les recommandations formulées par le comité d'experts scientifiques à la suite de son examen et la réponse de l'ARLA, ainsi que la version actualisée de l'évaluation qualitative des risques associés aux insectifuges personnels contenant de l'huile de citronnelle.

(also available in English)

Le 28 février 2008

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6605C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra_infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISBN : 978-0-662-08337-5 (978-0-662-08338-2)
Numéro de catalogue : H113-5/2008-3F (H113-5/2008-3F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2008

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Table des matières

1.0 Introduction 1

2.0 Homologations à l'étranger 1

3.0 Recommandations du comité d'experts et réponses de l'ARLA 2

Liste des abréviations 13

Annexe I Application de la procédure de Monroe et Mattia (2004) et de Smith *et al.* (2005) à l'évaluation de l'innocuité de l'huile de citronnelle 15

Tableau 1 Composition de l'huile de citronnelle (Java) et classement des constituants selon les groupes de congénères (GC) 21

Tableau 2 Données dont on dispose sur la toxicité et choix de critères d'effet par groupe de congénères 25

Tableau 3 Calcul de l'exposition par groupe de congénères subie par les adultes après une application d'insectifuge personnel contenant de l'huile de citronnelle, en supposant une absorption cutanée de 50 % 38

Tableau 4 Calcul de la marge d'exposition (ME) par groupe de congénères pour les adultes, après une application d'insectifuge personnel contenant de l'huile de citronnelle, en supposant une absorption cutanée de 50 % ... 40

Tableau 5 Calcul de la marge d'exposition (ME) par groupe de congénères pour les adultes, après une application d'insectifuge personnel contenant de l'huile de citronnelle, en supposant une absorption cutanée de 50 % ... 41

Références 43

1.0 Introduction

L'ARLA a publié, le 17 septembre 2004, le document PACR2004-36, intitulé *Réévaluation de l'huile de citronnelle et des composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel*. L'ARLA a recommandé que les insectifuges à base d'huile de citronnelle destinés à être appliqués sur la peau soient progressivement éliminés, à moins que ne soient fournies des données permettant de lever les incertitudes associées aux données sur ces produits ainsi que les préoccupations quant à leurs effets. La période de consultation a pris fin le 17 novembre 2004. L'ARLA a reçu des commentaires mineurs, et les titulaires ne se sont pas engagés à générer les données requises pour éliminer les incertitudes relevées lors de la réévaluation.

Le projet de décision de l'ARLA avait soulevé certaines inquiétudes, et c'est pourquoi elle a publié, le 17 juin 2005, le document REV2005-05, intitulé *Mise à jour sur la réévaluation de l'huile de citronnelle et des composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel*, dans lequel elle annonçait son intention de réunir un comité indépendant d'experts scientifiques dont le mandat serait d'examiner le fondement du projet de décision formulé dans le document PACR2004-36 avant de prendre une décision finale. La rencontre entre le comité chargé de l'examen de l'huile de citronnelle et les représentants de l'ARLA a eu lieu le 23 novembre 2005, et le rapport final du comité d'experts a été déposé le 23 mars 2006.

L'ARLA a étudié les recommandations du comité d'experts. Le présent document contient les réponses de l'ARLA à ces recommandations. L'ARLA a révisé son évaluation des risques pour la santé en fonction des recommandations du comité d'experts (la version révisée de l'évaluation est jointe au présent document). Soulignons que, en raison des limites associées aux données dont on dispose, l'évaluation révisée des risques pour la santé est de nature qualitative.

2.0 Homologations à l'étranger

Dans le cadre de la réévaluation des produits contenant de l'huile de citronnelle au sein de l'Union européenne, il a été demandé à l'industrie de la citronnelle de présenter des données complémentaires à l'appui du maintien de l'homologation de ces produits, et ce avant le 1er septembre 2006. L'industrie ayant refusé de fournir les données requises, l'Union européenne a révoqué toutes les homologations à compter du 1er septembre 2006.

Aux États-Unis, il existe un document de décision sur l'admissibilité à la réhomologation de l'huile de citronnelle. Cette décision est fondée sur une évaluation de la mutagénicité et de la toxicité aiguë du produit. La citronnelle figure actuellement à l'alinéa 25*b*) de la *Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act* (FIFRA); les exigences normales en matière d'homologation ne s'appliquent donc pas au produit, pourvu que certaines conditions soient remplies.

3.0 Recommandations du comité d'experts et réponses de l'ARLA

Le texte qui suit comprend les questions soumises au comité d'experts, les recommandations de celui-ci à l'égard de chacune de ces questions et les réponses de l'ARLA à ces recommandations. Dans certains cas, le comité d'experts a jugé bon de fondre deux questions ou plus pour formuler ses recommandations. L'ARLA a alors fourni une réponse visant la recommandation aux questions jointes.

Évaluation des dangers : démarche générale

Question 1
Le comité d'experts approuve-t-il la démarche d'évaluation des dangers axée sur les constituants adoptée par l'ARLA?

Résumé – Réponses et recommandations du comité d'experts
« Par conséquent, le comité d'experts s'accorde avec l'ARLA pour dire que la démarche axée sur les constituants est le meilleur moyen d'évaluer l'huile de citronnelle. »

[traduction]

Résumé – Recommandations
Suivre les procédures d'évaluation de l'innocuité décrites par Monroe et Mattia (2004) et par Smith *et al.* (2005).

« Il faut chercher dans la littérature d'autres données sur l'innocuité des principaux constituants de l'huile de citronnelle. »

« L'ARLA doit élaborer des critères d'identification et de qualité pour ce produit. Demander conseil à la Direction des produits de santé naturels (DPSN), qui possède une expérience appréciable en ce qui concerne les huiles essentielles. »

« Le comité d'experts recommande que les concentrations de méthyleugénol soient maintenues sous la limite de détection, ou qu'elles soient assujetties à une norme fixée par l'ARLA en fonction du risque et d'après l'étude du National Toxicology Program (NTP) sur ce composé. »

[traduction]

Réponse de l'ARLA
L'ARLA s'entend avec le comité d'experts pour dire que, étant donné le manque de données directes adéquates sur l'innocuité de l'huile de citronnelle, une démarche axée sur les constituants est la méthode la plus appropriée pour évaluer l'innocuité de l'huile de citronnelle et des matières actives connexes.

L'ARLA a respecté les procédures recommandées par le comité d'experts pour l'évaluation de l'innocuité de l'huile de citronnelle (pour plus de détails, voir l'annexe I du présent document). L'application du processus d'évaluation décrit par Monroe et Mattia (2004) et par Smith *et al.* (2005) n'a eu aucune incidence sur la décision réglementaire proposée dans le document PACR2004-36. Actuellement, les données scientifiques dont on dispose sont insuffisantes pour justifier le maintien de l'homologation de l'huile de citronnelle. Pour les besoins du nouveau processus d'évaluation, l'ARLA a cherché à recueillir des renseignements complémentaires sur les constituants de l'huile de citronnelle dans la littérature scientifique. Toutefois, elle a trouvé peu de données nouvelles ou pertinentes.

Monroe et Mattia (2004) de même que Smith *et al.* (2005) ont proposé, en plus de la procédure d'évaluation de l'innocuité des complexes aromatisants naturels (CAN ou huiles essentielles), l'établissement d'exigences relatives aux spécifications appuyant le processus d'évaluation qu'ils décrivaient. Les spécifications chimiques qu'ils recommandent pour décrire les CAN visent à lier plus étroitement la composition chimique d'un CAN donné au processus d'évaluation de l'innocuité. Ces spécifications sont en grande partie compatibles avec celles que l'ARLA utilise actuellement. Les points clés des spécifications proposées comprennent :

a) des renseignements sur la source (plante, emplacement géographique, degré de maturité, partie de la plante utilisée, méthode d'isolation et transformation subséquente);
b) l'identification de ± 95 % des constituants du CAN;
c) la précision des limites maximales de concentration pour les groupes de congénères;
d) des données sur les constituants présents à l'état de traces ou sur les concentrations de constituants non identifiés pouvant, lorsqu'ils atteignent certaines teneurs, présenter un risque sur le plan de l'innocuité (c.-à-d. le méthyleugénol).

Monroe et Mattia (2004) ont fourni des exemples de spécifications. Cependant, il est difficile d'identifier les groupes de congénères parmi les constituants. À un certain moment, le Comité mixte de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'experts des additifs alimentaires, la Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA) et le Research Institute for Fragrance Materials (RIFM) s'étaient entendus pour employer un tableau commun des groupes auxquels les constituants appartenaient. Le Comité mixte d'experts des additifs alimentaires a depuis divisé bon nombre de ces groupes, mais n'a pas publié de tableau révisé qui permette d'identifier ces groupes ou une liste complète des produits chimiques dans les différents groupes. De plus, les constituants individuels peuvent changer de groupe (ce qui a déjà été le cas) au fur et à mesure que l'on obtient de nouvelles données et que de nouvelles évaluations de l'innocuité sont effectuées. Tant que ce problème ne sera pas résolu, il sera difficile de mettre en application tous les éléments des spécifications proposées.

Les lignes directrices de la DPSN concernant les spécifications relatives aux huiles essentielles figurent dans le document intitulé *Preuves attestant de la qualité des produits de santé naturels finis* (novembre 2003). Elles concordent généralement avec les exigences de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de son règlement d'application, de même qu'avec les recommandations de Monroe et Mattia (2004) et de Smith *et al.* (2005). Ce qui suit est une reproduction de l'article 44 du *Règlement sur les produits de santé naturels* de la DPSN, qui concerne les spécifications :

44. (1) Tout produit de santé naturel mis en vente est conforme aux spécifications fournies à son égard aux termes de l'alinéa 5*i*) et aux changements apportés à celles-ci par le titulaire de la licence de mise en marché.

(2) Les spécifications doivent contenir les renseignements suivants :

a) des renseignements détaillés concernant la pureté du produit de santé naturel, notamment la mention des tolérances relatives à sa pureté;

b) pour chacun des ingrédients médicinaux contenus dans le produit, des renseignements détaillés concernant leur quantité par unité posologique et leur identité, y compris la mention des tolérances relatives à leur quantité et à leur identité;

c) si l'une des étiquettes du produit comporte une déclaration à l'égard de l'activité de l'un des ingrédients médicinaux contenus dans le produit, des renseignements détaillés concernant celle-ci, y compris la mention des tolérances relatives à l'activité des ingrédients médicinaux;

d) une description des méthodes utilisées pour la mise à l'essai ou l'examen du produit.

(3) Les spécifications et les changements apportés à celles-ci doivent être approuvés par un préposé à l'assurance de la qualité.

La *Loi sur les aliments et drogues* et son règlement d'application ne comportent pas de spécifications claires qui pourraient être utiles dans l'élaboration d'une nouvelle norme visant les spécifications des produits de santé naturels. Les aromatisants sont évalués individuellement en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et du règlement afférent.

L'ARLA est du même avis que le comité d'experts quant à la nécessité de réglementer la teneur en méthyleugénol des matières actives. Dans le document PACR2004-36, *Réévaluation de l'huile de citronnelle et des composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel*, on propose de le faire en se fondant sur les études du NTP portant sur ce composé (1998). L'ARLA envisageait d'adopter les conclusions de l'évaluation du risque de la Commission européenne (2000, 2001), qui fixait des limites précises quant à la teneur en méthyleugénol dans les produits cosmétiques, lesquels étaient considérés comme équivalents à des insectifuges personnels.

Question 2
Le comité d'experts peut-il recommander d'autres moyens de préciser l'évaluation des dangers ou proposer une autre démarche qui serait plus appropriée?

Résumé – Réponse et recommandations du comité d'experts
« Les autres méthodes d'évaluation des dangers comprennent celles qui sont prescrites dans le règlement administré par la DPSN. »

[traduction]

Résumé – Recommandations
« Il semble que l'huile de citronnelle, lorsqu'on l'emploie comme insectifuge, réponde au critère d'utilisation traditionnelle figurant dans la définition des produits de santé naturels (PSN). En effet, puisque ce produit sert d'insectifuge depuis plus de 50 ans, et que peu d'effets nocifs ont été signalés, on peut, après avoir mené une évaluation appropriée, appuyer son utilisation sur cette base. »

« On a signalé certaines réactions néfastes à l'ingestion d'huiles essentielles chez les jeunes enfants; l'usage de ces produits est réservé aux enfants plus âgés et aux adultes.
À titre de précaution, le comité d'experts recommande d'interdire l'utilisation de ce produit sur les enfants âgés de moins de six ans. »

[traduction]

Réponse de l'ARLA
L'ARLA, tout comme le comité d'experts, juge que, en l'absence de données directes sur la toxicité de l'huile de citronnelle, la démarche axée sur les constituants est le meilleur mode d'évaluation de l'innocuité des huiles naturelles comme ce produit. Comme on le mentionne dans la réponse aux recommandations du comité d'experts relatives à la question 1, l'ARLA a suivi la procédure recommandée d'évaluation de l'innocuité de l'huile de citronnelle.

Le comité d'experts recommande que l'ARLA intègre les antécédents d'utilisation sans danger comme critère d'évaluation de l'innocuité des insectifuges personnels à base d'huile de citronnelle, conformément à la méthode d'évaluation de l'innocuité adoptée par la DPSN. L'ARLA a examiné la réglementation et les documents d'orientation de la DPSN en s'intéressant aux antécédents d'utilisation employés dans le cadre de l'évaluation des risques.

En plus de l'examen des données régulières sur la toxicité, on peut ajouter l'antécédent de l'utilisation au processus décisionnel fondé sur la preuve relatif à la réglementation des pesticides. Alors que l'ARLA vient de se doter d'un système de déclaration des incidents, d'autres pays en ont un depuis un certain temps. Les données consignées sur les effets nocifs relatifs aux utilisations d'insectifuges contenant de la citronnelle se résument habituellement à des irritations ou à des allergies cutanées. L'examen des données disponibles révèle toutefois un potentiel préoccupant de toxicité pour la reproduction et le développement. En raison du type d'effet toxique identifié, des conditions d'utilisation des insectifuges et de la faible probabilité d'individus présentant des effets toxiques à la suite d'une utilisation de produits considérés comme sûrs, l'ARLA est peu portée à croire que les effets toxiques constatés chez les humains à la suite de l'utilisation d'un insectifuge contenant de la citronnelle soient liés à l'antécédent

d'utilisation. Dans le cadre d'une évaluation des risques pour la santé fondée sur la preuve, on accorde moins de valeur probante à l'antécédent de l'utilisation de la citronnelle comme insectifuge, qu'au potentiel de toxicité pour la reproduction et le développement identifié dans les données sur la toxicité.

Puisque la DPSN considère que ce sont les données d'essais cliniques sur les humains qui ont la plus grande valeur dans l'évaluation de l'innocuité d'un produit, on a procédé à une recherche documentaire dans le but de recueillir de telles données liées à des allégations médicales concernant l'huile de citronnelle. Aucune donnée d'essais cliniques n'a été trouvée sur ce produit. Il existe toutefois des données sur l'huile de lemongrass; cependant, bien que le lemongrass soit apparenté à la graminée utilisée pour produire l'huile de citronnelle, la composition de l'huile de lemongrass est différente de celle de l'huile de citronnelle.

Des bases de données sur l'humain, telles que la Natural Medicines Comprehensive Database (NMCD), ont été consultées afin de recueillir des renseignements sur l'huile de citronnelle. La NMCD est fréquemment utilisée par la DPSN comme source de renseignements sur les substances naturelles. Les données qu'elle contient sur l'huile de citronnelle indiquent que le produit semble sans danger pour la majorité des gens lorsqu'il est appliqué sur la peau de façon appropriée, mais qu'il s'agit d'un sensibilisant cutané. Les données indiquent que l'huile de citronnelle est dangereuse lorsque absorbé en grande quantité par voie orale, tant pour les adultes que pour les enfants. Un tout-petit est décédé après avoir ingéré un insectifuge contenant de l'huile de citronnelle. En raison d'un manque de renseignements fiables, on déconseille l'utilisation de la citronnelle aux femmes enceintes ou qui allaitent. Ces résultats concordent avec les renseignements sur l'huile de citronnelle qui figurent dans la base de données du site www.drugs.com.

Le comité d'experts recommande que l'on impose une limite d'âge pour les produits contenant de l'huile de citronnelle étant donné les cas d'empoisonnement mettant en cause d'autres huiles essentielles. Les empoisonnements à l'essence de girofle, à l'essence d'eucalyptus et à l'essence camphrée sont de plus en plus fréquents et peuvent entraîner la mort. Ces essences sont offertes en diverses concentrations. Le constituant principal de l'essence de girofle est l'eugénol (produit présent dans l'huile de citronnelle); l'empoisonnement aigu à ce composé peut causer une insuffisance hépatique et des dommages cérébraux. L'utilisation de plus en plus répandue des produits naturels ou d'origine végétale et le fait qu'ils soient offerts sous forme relativement concentrée ont entraîné une augmentation du nombre d'empoisonnements. Toutefois, compte tenu du profil toxicologique de l'huile de citronnelle en doses aiguës et des concentrations des formulations actuellement homologuées, les empoisonnements aux insectifuges à base de citronnelle sont peu probables.

Une limite d'âge est actuellement en vigueur pour la majorité des insectifuges à base d'huile de citronnelle homologués. Les étiquettes indiquent que ces produits ne conviennent pas aux enfants de moins de deux ans puisqu'il existe d'autres mesures de protection contre les insectes (p. ex. moustiquaire pour porte-bébé et parc, vêtements de protection). La limite d'âge peut également être accompagnée d'instructions générales indiquant d'éviter l'application du produit sur les mains ou le visage des enfants plus âgés afin de réduire le plus possible les risques d'ingestion accidentelle. Ces indications peuvent être normalisées et figurer sur toutes les étiquettes.

Évaluation des dangers : sélection des critères d'effet et du facteur de sécurité

Question 3
À la lumière des données dont il disposait au moment de l'examen, le comité d'experts approuve-t-il le choix des critères d'effet relatifs à la toxicité sur le plan du développement pour l'évaluation du risque aigu et à court terme?

Résumé – Réponse et recommandations du comité d'experts
Le comité d'experts a soulevé un certain nombre de problèmes liés à l'utilisation par l'ARLA de l'étude d'Araujo *et al.* (1996), dans le cadre de laquelle on a effectué des essais de toxicité de l'alpha-terpinène sur les rats. Le comité est notamment préoccupé par la variation des données, par l'exactitude de l'analyse statistique, par l'exactitude des résultats de l'étude compte tenu de l'absence de relation dose-effet pour certaines observations et par la méthode de quantification des effets sur l'ossification du fœtus. Le comité d'experts a donc conclu que l'étude d'Araujo *et al.* (1996) ne devait pas être prise en considération dans l'évaluation des dangers et des risques associés à l'huile de citronnelle.

Le comité juge que l'étude menée par Toaff *et al.* (1979) (effets sur la reproduction d'une dose unique de citral administrée par voie cutanée chez le rat) convient à l'évaluation des dangers et des risques. Les membres ont noté que la différence entre le potentiel d'absorption par voie cutanée chez le rat et chez l'humain doit être prise en considération dans l'évaluation des risques.

Réponse de l'ARLA
L'ARLA est en désaccord avec l'analyse du comité d'experts au sujet des études d'Araujo *et al.* (1996) et de Toaff *et al.* (1979).

L'étude d'Araujo *et al.* (1996) est un rapport de recherche publié, et on ne disposait pas des données brutes au moment de l'examen. En ce qui concerne l'analyse statistique, on ne peut apaiser les inquiétudes sans données sur les animaux individuelles. Il semble néanmoins que, pour cette étude, on ait suivi des protocoles normalisés de la United States Environmental Protection Agency (EPA) (ou que l'on ait intégré des éléments de ces protocoles à la méthodologie) et effectué des tests statistiques normalisés.

Les observations qui ne permettaient pas de démontrer une relation dose-effet ou qui n'étaient probablement pas liées au traitement (p. ex. les hématomes et les malformations caudales chez le fœtus) n'ont pas été utilisées pour déterminer les doses sans effet nocif observé (DSENO) et les

doses minimales entraînant un effet observé (DMENO). La DSENO chez le fœtus, soit 30 mg/kg poids corporel (p.c.)/jour (j), était fondée sur l'augmentation du nombre de cas de retard de l'ossification et d'anomalies squelettiques mineures chez le fœtus. La DSENO maternelle, soit 60 mg/kg p.c./j, était quant à elle fondée sur la diminution du gain en p.c. enregistrée chez la mère. La préoccupation la plus importante de l'ARLA résidait dans le fait que des doses inférieures à celles qui avaient une incidence sur la mère pouvaient produire des effets sur le fœtus, ce qui joué dans le choix des facteurs de sécurité appliqués à la DSENO fœtale.

Le suivi du gain en p.c. de la mère durant la période d'administration des doses (j 6 à 15) et la correction du gain en p.c. en fonction du poids de l'utérus tout au long de la période d'essai (j 0 à 20) montrent clairement une réduction du gain en p.c. liée à la dose administrée, cette réduction devenant statistiquement significative dans les groupes recevant les deux plus fortes doses. On suppose que cet effet chez la mère a également des répercussions sur le fœtus, notamment sur le p.c. de celui-ci, ce que l'on a d'ailleurs constaté dans le groupe recevant les doses les plus importantes. La DSENO maternelle de 60 mg/kg p.c./j a été établie d'après cet effet observé chez les mères des groupes recevant les deux plus fortes doses.

Selon les bonnes pratiques de laboratoire pour les études de la toxicité sur le plan du développement reçues par l'ARLA, la technique de l'alizarine rouge S est la méthode normalisée pour déceler les anomalies squelettiques chez le foetus, y compris les changements dans l'ossification. L'évaluation de l'ossification, bien qu'elle ne soit pas classée selon la gravité dans le tableau sommaire, montre clairement une réaction aux doses ≥ 60 mg/kg p.c./j. On croit que les retards de l'ossification observés constituent un retard dans le développement se rectifiant après la naissance. On a relevé une augmentation reliée à la dose du nombre de fœtus qui affichaient une ou plus d'une anomalie squelettique à des doses supérieures ou égales à 60 mg/kg p.c./j. Une hausse statistiquement significative du nombre de cas de malformations de l'os squamosal a été observée à des doses égales ou supérieures à 60 mg/kg p.c./j, et des changements dans d'autres structures squelettiques ont été relevés à des doses plus élevées.

Certes, il aurait été souhaitable d'avoir accès aux données brutes. L'ARLA considère néanmoins la méthodologie et les résultats de l'étude d'Araujo *et al.* (1996) comme acceptables et pertinents pour l'évaluation des dangers et des risques associés aux constituants de l'huile de citronnelle appartenant au groupe de congénères 31.

L'étude de Toaff *et al.* (1979), bien qu'elle concerne une voie d'exposition plus pertinente, n'est pas fondée sur un protocole normalisé ni en ce qui concerne le calendrier d'administration des doses, ni en ce qui concerne le nombre de doses. Elle portait sur une seule dose, et ne permettait donc pas d'analyser la relation dose-réponse ou de calculer une DSENO. La cause des décès survenus n'a pas été déterminée, ce qui empêche d'établir avec certitude un lien entre la mort et la dose administrée. Les résultats sont donc entachés d'une importante incertitude, et on ne peut s'y fier pour prendre des décisions réglementaires. Les recommandations du comité d'experts à l'égard de l'absorption cutanée sont abordées plus loin, avec les réponses du comité d'experts et de l'ARLA aux questions 5, 6 et 7.

Soulignons également que, selon les procédures d'évaluation de l'innocuité décrites par Monroe et Mattia (2004) et par Smith *et al.* (2005), l'étude d'Araujo *et al.* (1996) est pertinente pour l'évaluation des dangers et des risques associés au groupe de congénères 31, tandis que l'étude de Toaff *et al.* (1979) est applicable au groupe de congénères 3. Parmi les études appropriées pour le groupe de congénères 31, l'étude d'Araujo *et al.* (1996) est celle qui fournit l'indicateur de toxicité potentielle le plus sensible. C'est donc sur cette étude que l'évaluation des risques associés à ce groupe de congénères a été fondée, conformément à la pratique réglementaire reconnue. L'étude de Toaff *et al.* (1979), en raison des incertitudes qui y sont liées et de l'existence d'autres études dans lesquelles on a défini des DSENO plus faibles, n'a pas été utilisée aux fins de l'évaluation des risques que pose le groupe de congénères 3.

Question 4
Le comité d'experts juge-t-il que les facteurs de sécurité choisis pour l'évaluation des risques permettent d'assurer la protection de la santé humaine?

Résumé – Réponse et recommandations du comité d'experts
« Puisque l'analyse de l'innocuité était axée sur les constituants, elle aurait dû être fondée soit sur les constituants principaux, soit sur les constituants les plus toxiques. »

« Compte tenu du fait que l'évaluation de l'innocuité de l'huile de citronnelle menée par l'ARLA est fondée sur l'analyse de la toxicité des constituants de cette huile, on devrait au minimum recueillir des données propres aux divers constituants chimiques résolvant au moins un point d'incertitude (différences toxicocinétiques entre les animaux et les humains pour le composé évalué) afin de remplacer la portion pertinente du facteur de sécurité global par défaut, comme le proposent Dorne et Renwick (2005) et Dorne *et al.* (2005). »

« L'utilisation d'un facteur de sécurité additionnel (facteur de 30) peut être remise en question. »
[traduction]

Réponse de l'ARLA
Le comité a suggéré que le choix des composantes de l'huile de citronnelle par l'ARLA pour l'évaluation des risques en 2004 n'était peut-être pas le plus approprié. Les procédures d'évaluation décrites par Monroe et Mattia (2004) et par Smith *et al.* (2005) recommandées par le comité et adoptées par l'ARLA pour l'évaluation des risques révisée concernent un système fondé sur des composantes qui regroupe les constituants de l'huile de citronnelle selon leur structure et leur toxicité (groupes de congénères). Dans chaque groupe de congénères, le critère d'effet toxicologique le plus pertinent et le plus conservateur est identifié à l'aide des données toxicologiques disponibles pour ce groupe. Les facteurs de sécurité sont déterminés pour chaque groupe de congénères et appliqués au critère d'effet toxicologique approprié. Une marge d'exposition acceptable est exigée pour tous les groupes de congénères de l'huile de citronnelle pour obtenir une marge d'exposition globale acceptable. Cette procédure tient compte des proportions relatives de chaque composante de l'huile de citronnelle et de leur toxicité.

Le comité recommande de raffiner le facteur de sécurité global utilisé par l'ARLA dans son évaluation en recueillant des données complémentaires sur les différents constituants et de suivre les recommandations de Dorne et Renwick (2005) et Dorne *et al.* (2005). Le facteur de sécurité global comprenait à l'origine deux facteurs, soit un facteur par défaut de 100 et un facteur additionnel de 30 choisi d'après la base de données sur l'huile de citronnelle. L'ARLA a revu les données toxicologiques disponibles, l'application des facteurs de sécurité dans le contexte des procédures d'évaluation décrites par Monroe et Mattia (2004) et Smith *et al.* (2005) pour l'évaluation des risques sanitaires posés par l'huile de citronnelle ainsi que sa procédure habituelle pour la détermination des facteurs de sécurité applicables.

L'ARLA conservera le facteur de sécurité par défaut de 100 pour les variations intraspécifiques et interspécifiques. Elle songe à modifier ce facteur lorsque des données scientifiques solides le permettront. Elle était incapable de raffiner ce facteur en raison du manque de données sur l'huile de citronnelle. En outre, l'ARLA ne pense pas que le facteur de sécurité par défaut proposé par Dorne et Renwick (2005) et Dorne *et al.* (2005) ait été accepté ou utilisé par d'autres organismes de réglementation. Finalement, l'ARLA ne sait pas comment appliquer une telle méthode de raffinement à un mélange contenant plusieurs composantes.

Le comité a aussi suggéré que l'application d'un facteur de sécurité additionnel de 30 par l'ARLA lors de son évaluation initiale était sujette à caution. Ce facteur a été établi conformément à la politique de l'ARLA utilisée généralement pour évaluer les facteurs de sécurité globaux. L'ARLA a remis une copie du processus de détermination des facteurs de sécurité au comité. Cependant, l'utilisation de la nouvelle procédure recommandée par le comité (Monroe et Mattia [2004] et Smith *et al.* [2005]) a modifié le facteur de sécurité global appliqué à chaque groupe de congénères, avec pour résultat que le facteur de sécurité additionnel maximal est de 10. Le facteur de sécurité global appliqué pour chaque groupe de congénères est décrit à l'annexe I.

Évaluation de l'exposition et absorption cutanée

Question 5
Quelle valeur le comité d'experts considère-t-il appropriée pour l'absorption cutanée de la citronnelle et des matières actives connexes? On demande au comité de tenir compte de la complexité de la composition des matières actives et des propriétés physicochimiques de celle-ci.

Question 6
Si l'on juge qu'une valeur inférieure à 100 % est appropriée pour l'absorption cutanée, quel moyen le comité d'experts propose-t-il pour tenir compte de la portion volatilisée et potentiellement inhalée des constituants, et de la quantité potentiellement ingérée par contact main-bouche?

Question 7
Le comité d'experts peut-il recommander d'autres moyens pour améliorer l'évaluation de l'exposition ou proposer une autre méthode d'évaluation?

Résumé – Réponse et recommandations du comité d'experts

« Ces données indiquent que l'utilisation d'un facteur de 1 pour l'absorption cutanée pourrait donner lieu à une surestimation significative de l'absorption réelle. Par conséquent, il serait souhaitable de recueillir des données sur l'absorption cutanée des principaux constituants de l'huile de citronnelle. »

« Pour une meilleure estimation de la volatilisation, on recommande de fonder l'évaluation sur un protocole expérimental. »

« On peut faire abstraction de l'ingestion due au contact entre les mains et la bouche en raison du goût infect de l'huile de citronnelle. »

[traduction]

Réponse de l'ARLA

Puisque l'absorption cutanée dépend de la nature du produit chimique en question, l'ARLA, comme d'autres organismes de réglementation, n'utilise pas de valeurs calculées pour d'autres produits chimiques comme substituts. Elle emploie plutôt une stratégie fondée sur le poids de la preuve, prenant en considération toutes les données dont elle dispose, y compris les propriétés physiques et chimiques du produit évalué et les détails du scénario d'exposition. Dans le cas de la citronnelle, il existe très peu de données sur l'absorption cutanée des différents constituants du produit. Comme on le mentionne dans le PACR2004-36, l'huile de citronnelle se caractérise par un coefficient de partage *n*-octanol-eau élevé et une faible solubilité dans l'eau. En outre, une étude publiée sur le citral suggère que l'huile de citronnelle serait rapidement absorbée. Ces données limitées laissent supposer que la citronnelle est facilement absorbée par voie cutanée. Par contre, l'ARLA s'entend avec le comité d'experts sur le fait que les produits chimiques sont rarement, sinon jamais, absorbés à 100 % par la peau, et que la valeur de 100 % fixée pour l'absorption pourrait très bien être corrigée si l'on recueillait des données supplémentaires sur les constituants de l'huile de citronnelle. Le comité d'experts n'a pas recommandé de valeur précise mais, après avoir réévalué l'ensemble des données, l'ARLA admet qu'une valeur réduite, telle que 50 %, serait appropriée aux fins de l'évaluation des risques.

L'ARLA s'entend également avec le comité d'experts sur le fait que la peau du rat est en général plus perméable que la peau de l'humain. Toutefois, les données permettant de quantifier la variabilité de l'absorption cutanée, tant au sein d'une même espèce que d'une espèce à l'autre, sont limitées. Les variables confusionnelles comprennent la variabilité interspécifique (Reifenrath, 1984), la différence entre les régions anatomiques (Moody et Ritter, 1989), l'effet des différentes excipients (Dick *et al.*, 1977), le caractère non linéaire de la relation entre la dose administrée par voie cutanée et l'absorption, et la relation généralement complexe entre la dose et le taux sérique ou urinaire du produit. Conformément à la position d'autres autorités réglementaires en matière de pesticides, l'ARLA, à l'heure actuelle, juge que la méthode employée pour calculer des facteurs d'ajustement quantitatifs sur une base générique n'est pas suffisamment rigoureuse pour être utilisée à des fins de réglementation. À titre d'exemple, la Commission européenne a conclu qu'un facteur de correction applicable de façon générale pour traduire l'extrapolation des animaux de laboratoire à l'humain ne pouvait être calculé, car l'ampleur de la surestimation semble dépendre de la dose, de la substance et de l'animal (Commission européenne, 2002). On ne dispose pas de données spécifiques sur les effets des

divers constituants de l'huile de citronnelle chez le rat et chez l'humain qui permettraient de mener ce type d'analyse pour chacun des constituants de l'huile de citronnelle.

L'ARLA s'entend avec le comité d'experts pour dire que les constituants de l'huile de citronnelle sont volatils, ce qui influe sur le degré d'absorption cutanée. Cependant, puisque l'on a supposé une valeur de 100 % pour l'absorption cutanée, on fait abstraction de l'exposition par inhalation ou par contact entre les mains et la bouche. Si l'on disposait d'une valeur plus précise pour l'absorption cutanée, ces voies d'exposition devraient faire l'objet d'un examen plus approfondi. On juge qu'une valeur par défaut de 50 % serait suffisamment prudente pour englober ces voies d'exposition.

Évaluation du risque

Question 8
Le comité d'experts approuve-t-il la méthode d'évaluation des risques?

Question 9
Existe-t-il des données ou des éléments probants additionnels qui puissent aider à éliminer les incertitudes associées à l'évaluation des risques?

Question 10
Si l'on recueillait de nouvelles données, quels types de renseignements seraient les plus utiles? On demande au comité d'experts de prendre en considération les voies d'exposition pertinentes et de déterminer quelle substance doit être soumise aux essais, compte tenu de la vaste gamme de produits qu'englobent les huiles naturelles.

Résumé – Réponse et recommandations du comité d'experts
La réponse aux questions 8, 9 et 10 est intégrée aux réponses précédentes.

Réponse de l'ARLA
Voir les réponses précédentes de l'ARLA.

Liste des abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAN	complexes aromatisants naturels
CAS	Chemical Abstracts Service
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DPSN	Direction des produits de santé naturels
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FEMA	Flavor and Extract Manufacturers Association
g	gramme
GC	groupe de congénères
j	jour
kg	kilogramme
L	litre
M	mole
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
ml	millilitre
mm	millimètre
mM	millimole
n.d.	non déterminé
NTP	National Toxicology Program
OMS	Organisation mondiale de la santé
p.c.	poids corporel
PACR	projet d'acceptabilité d'homologation continue
ppm	partie par million
REV	note de réévaluation
µg	microgramme
µmol	micromole

Annexe I Application de la procédure de Monroe et Mattia (2004) et de Smith *et al.* (2005) à l'évaluation de l'innocuité de l'huile de citronnelle

A. Aperçu

Tel que recommandé par le comité, le protocole décrit par Monroe et Mattia (2004) et par Smith *et al.* (2005) a été utilisé pour réaliser l'évaluation de l'innocuité de l'huile de citronnelle. La procédure consiste à classer les composés en groupes de congénères, les composés d'un même groupe ayant des caractéristiques structurales communes et, par conséquent, des profils pharmacocinétiques, métaboliques et toxicologiques similaires. Les données sur l'innocuité de n'importe quel composé s'appliquent à l'ensemble du groupe de congénères auquel il appartient, étant donné les similarités prévues entre le métabolisme et la toxicité potentielle du composé en question et ceux des autres composés du groupe. Après l'évaluation de l'innocuité de chacun des groupes de congénères, on procède à une évaluation globale visant l'ensemble des groupes afin de tenir compte de toute interaction chimique ou biologique possible entre les groupes de congénères. On effectue ensuite une comparaison entre la toxicité observée ou prévue suivant ce protocole et toutes les données de toxicité dont on dispose sur l'huile. Dans l'ensemble, cette procédure permet d'effectuer une évaluation de l'innocuité d'un complexe aromatisant naturel (CAN) ou de ses constituants individuels même si les données sont limitées, comme dans le cas de l'huile de citronnelle.

Le tableau 1 présente la composition approximative de l'huile de citronnelle et assigne chacun de ses constituants à un groupe de congénères et à une classe de toxicité. Cette classification s'appuie sur des ouvrages publiés et sur des consultations avec la Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA).

Le tableau 2, quant à lui, offre un aperçu des données de toxicité considérées adéquates aux fins de l'évaluation de la toxicité de chacun des groupes de congénères. Soulignons que les produits chimiques qui figurent dans le tableau ne sont pas tous des constituants de l'huile de citronnelle. Ils sont inscrits dans le tableau parce qu'ils font partie d'un groupe de congénères pertinent et, par définition, devraient refléter la toxicité du groupe.

Le tableau 3 présente les degrés d'exposition selon le groupe de congénères.

Les tableaux 4 et 5 contiennent les marges d'exposition établies d'après une évaluation qualitative des risques.

B. Processus d'évaluation étape par étape

Ce qui suit est une description du processus d'évaluation de l'huile de citronnelle fondé sur l'organigramme tiré de Monroe et Mattia (2004). La progression par étapes est indiquée en caractères gras, et les explications pertinentes sont fournies pour chaque point.

Étape 1 Déterminer la classe structurale à laquelle appartient l'aromatisant ou le groupe de congénères de l'aromatisant ou le CAN (voir les notes 1 et 3).

Précisions
Les constituants de l'huile de citronnelle sont énumérés et classés selon le groupe de congénères et la classe de toxicité dans le tableau 1 de l'annexe I.

Étape 2 Peut-on s'attendre à ce que l'aromatisant ou le groupe de congénères des aromatisants soit métabolisé suivant des voies de détoxication bien connues pour donner des produits inoffensifs?

Si la réponse est oui, passer à l'étape 3A.

Si la réponse est non, passer à l'étape 3B.

Précisions
La majorité des constituants de l'huile de citronnelle devraient être métabolisés suivant des voies de détoxication bien connues, pour donner des produits inoffensifs, dans le cas d'une exposition par voie orale à une dose normale attribuable à l'alimentation (très faible dose). Cependant, lorsque l'huile de citronnelle est utilisée dans les insectifuges, l'exposition est principalement cutanée et, par rapport à l'exposition par le régime alimentaire, elle est très élevée. Il existe peu de données permettant de caractériser l'absorption cutanée, les métabolites cutanés et la toxicocinétique propre à l'exposition cutanée. Donc, en raison des incertitudes, on a pris en considération les voies A et B même s'il y a tout lieu de croire que les constituants sont métabolisés suivant des voies de détoxication bien connues.

Étape 3A Les conditions d'utilisation de l'aromatisant ou du groupe de congénères donnent-elles lieu à une absorption supérieure au seuil de préoccupation propre à la classe structurale?

Si la réponse est oui, passer à l'étape 4A.

3A1 Si la réponse est non : la substance ou le groupe de congénères ne devrait poser aucun danger. Après avoir terminé l'évaluation de tous les groupes de congénères de l'aromatisant ou du CAN, passer à l'étape 6A (voir la note 2).

Précisions
Les seuils de préoccupation fournis par Smith *et al.* (2005) et par Monroe et Mattia (2004) ont été modifiés afin de refléter la valeur par défaut du p.c. utilisée par l'ARLA. Les seuils initiaux avaient été calculés en fonction d'une valeur par défaut de 60 kg pour le p.c. d'un adulte. L'ARLA utilise toutefois une valeur de 70 kg. Le tableau 3 de l'annexe I indique pour, chacun des groupes de congénères, si le seuil de préoccupation défini par l'OMS pour l'évaluation de l'innocuité des aliments est dépassé. **Voir la note spéciale dans la partie D de l'annexe I.**

Étape 3B Les conditions d'utilisation de l'aromatisant ou du groupe de congénères donnent-elles lieu à une absorption supérieure au seuil de préoccupation propre à la classe structurale?

Si la réponse est non, passer à l'étape 4B.

3B1 Si la réponse est oui : on doit disposer de données adéquates sur la substance afin d'effectuer une évaluation de l'innocuité en fonction de l'absorption (voir la note 3).

L'évaluation est terminée. L'évaluation des risques, fondée sur les données dont on dispose, suivrait le même processus précisé à l'étape 5A.

Précisions
Les seuils de préoccupation fournis par Smith *et al.* (2005) et par Monroe et Mattia (2004) ont été modifiés afin de refléter la valeur par défaut du p.c. utilisée par l'ARLA. Les seuils initiaux avaient été calculés en fonction d'une valeur par défaut de 60 kg pour le p.c. d'un adulte. L'ARLA utilise toutefois une valeur de 70 kg. Le tableau 3 de l'annexe I indique pour, chacun des groupes de congénères, si le seuil de préoccupation défini par l'OMS pour l'évaluation de l'innocuité des aliments est dépassé. **Voir la note spéciale dans la partie D de l'annexe I.**

Étape 4A La substance, ses métabolites ou les membres du groupe de congénères sont-ils endogènes?

Si la réponse est oui, passer à l'étape 3A1.

Si la réponse est non, passer à l'étape 5A.

Précisions
Les composés des groupes de congénères identifiés et leurs métabolites ne sont pas tous endogènes.

Étape 4B **[Étape facultative]** Pour la substance visée, existe-t-il une DSEO procurant un facteur de sécurité adéquat dans les conditions d'utilisation prévues, ou encore, pour les membres du groupe de congénères, a-t-on établi une DSEO suffisamment

élevée pour tenir compte des différences de toxicité notées entre les composés du même groupe?

4B1 Si la réponse est oui : la substance ou le groupe de congénères ne devrait poser aucun danger. Après avoir terminé l'évaluation de tous les groupes de congénères de l'aromatisant ou du CAN, passer à l'étape 6B.

Si la réponse est non, passer à l'étape 5B.

Étape 5A Pour la substance visée, existe-t-il une DSEO procurant un facteur de sécurité adéquat dans les conditions d'utilisation prévues, ou encore, pour les membres du groupe de congénères, a-t-on établi une DSEO suffisamment élevée pour tenir compte des différences de toxicité notées entre les composés du même groupe?

Si la réponse est oui : la substance ou le groupe de congénères ne devrait poser aucun danger. Après avoir terminé l'évaluation de tous les groupes de congénères de l'aromatisant ou du CAN, passer à l'étape 6A (voir la note 2).

Si la réponse est non : des données additionnelles sont requises.

L'évaluation est terminée.

Précisions

Le tableau 2 de l'annexe I fournit des renseignements sur la toxicologie de l'huile de citronnelle par groupe de congénères. Les tableaux 4 et 5 présentent le calcul de la marge d'exposition pour chacun des groupes de congénères qui s'appliquent aux adultes après une seule application d'un produit composé à 15 % ou à 10 % d'huile de citronnelle, avec une valeur d'absorption cutanée de 50 %. Ces tableaux fournissent, pour chacun des groupes de congénères, le degré d'exposition, les DSENO applicables, les facteurs de sécurité applicables et les marges d'exposition calculées. Pour de nombreux groupes de congénères, la marge d'exposition calculée n'est pas atteinte et, par conséquent, on ne peut appuyer le maintien de l'homologation de l'huile de citronnelle. Aucun tableau présentant le calcul de la marge d'exposition chez les enfants n'a été préparé puisque l'exposition de ceux-ci, exprimée en mg/kg p.c./jour, est supérieure à l'exposition des adultes. Puisque la marge d'exposition requise chez les adultes n'est pas atteinte, il est évident qu'il en va de même chez les enfants. **Voir la note spéciale dans la partie D de l'annexe I.**

Étape 5B **[Étape facultative]** Les conditions d'utilisation entraînent-elles une absorption supérieure à 1,5 µg/j?

Si la réponse est non : la substance ou le groupe de congénères ne devrait poser aucun danger. Après avoir terminé l'évaluation de tous les groupes de congénères de l'aromatisant ou du CAN, passer à l'étape 6B (voir la note 2).

Si la réponse est oui : des données additionnelles sont requises.

Étape 6A/B **[Étape facultative]** Les groupes de congénères de l'aromatisant ou du CAN sont-ils tous considérés comme inoffensifs?

Si la réponse est oui : l'aromatisant ou le CAN ne devrait poser aucun danger.

Si la réponse est non : des données additionnelles sont requises.

Notes concernant la procédure

1. Si les membres d'un groupe de congénères donné ne font pas tous partie de la même classe structurale, attribuer la classe la plus élevée à l'ensemble du groupe. Si l'aromatisant ou le complexe aromatisant naturel contient plus d'un groupe de congénères, classer chacun des groupes à l'aide d'un arbre de décision.
2. Les étapes 6A et 6B ne peuvent être appliquées aux aromatisants individuels dont la teneur est supérieure à 95 %.
3. Cette étape a été revue par le comité lors de sa soixante et unième réunion, lorsque celui-ci a remarqué que des données plus exhaustives seraient nécessaires pour évaluer l'innocuité des aromatisants pour lesquels la quantité absorbée est supérieure au seuil de préoccupation fixé pour leur classe structurale. On pense notamment à des données sur le métabolisme et la toxicité de la substance. Il se peut que des estimations plus précises de l'exposition soient nécessaires. Des données sur des substances ayant une structure apparentée peuvent être utilisées pour appuyer l'évaluation.

C. Évaluation qualitative des risques

Les tableaux 3, 4 et 5 ne correspondent qu'à une évaluation *qualitative* des risques. Cette évaluation était nécessaire pour, d'une part, respecter le protocole d'évaluation de Smith *et al.* (2005) et de Monroe et Mattia (2004) à l'étape 5A et, d'autre part, évaluer la possibilité de mener des études complémentaires. On ne disposait pas des données nécessaires pour effectuer une évaluation des risques associés à tous les groupes de congénères ou à toutes les durées d'exposition. Puisque la valeur par défaut de 100 % fixée pour l'absorption cutanée dans le document PACR2004-36, intitulé *Réévaluation de l'huile de citronnelle et des composés apparentés pour utilisation comme insectifuge personnel*, était considérée comme très prudente, on a jugé qu'il convenait d'utiliser une valeur de 50 % aux fins de l'évaluation des risques.

Notons qu'il n'existe aucune donnée à l'appui de cette valeur de 50 % et que, par conséquent, l'évaluation des risques est fondée sur un scénario hypothétique. Chacun des constituants de la citronnelle possède sa propre valeur d'absorption cutanée, laquelle peut varier en fonction de la présence d'autres constituants de l'huile de citronnelle et de la volatilité du produit en question. Résultat : l'huile de citronnelle, considérée dans sa globalité, peut se comporter différemment selon la voie d'exposition, ce qui entraîne des écarts entre la voie orale et la voie cutanée pour ce qui est de la DSENO et de la toxicité.

D. Données requises pour l'évaluation quantitative des risques

L'application du résultat de la procédure d'évaluation décrite par Smith *et al.* (2005) et par Monroe et Mattia (2004) montre que des données supplémentaires sont nécessaires pour effectuer une évaluation quantitative des risques que pose l'huile de citronnelle. En examinant les données du tableau 2, on se rend compte que les données sur ce produit sont insuffisantes. De plus, pour l'application de la procédure d'évaluation des dangers et des risques décrite par Smith *et al.* (2005) et par Monroe et Mattia (2004), il manque dans plusieurs cas des études essentielles pour bien décrire la toxicité potentielle des groupes de congénères et, partant, de l'huile de citronnelle. On constate également des lacunes en matière d'études sur l'exposition par voie cutanée. L'examen de l'ensemble des données dont on dispose révèle que les principales préoccupations d'ordre toxicologique sont liées à des effets sur le plan de la reproduction et du développement. Ce sont là les variables les plus sensibles, et les plus susceptibles de fonder la DSENO dans les prochaines études sur la toxicité de l'huile de citronnelle.

Puisque les effets de la citronnelle sur le plan de la reproduction et du développement sont les plus préoccupants, les données soumises afin de lever les incertitudes associées à l'évaluation des risques dans son état actuel doivent concerner ces effets. On peut mener des études distinctes ou combinées sur la reproduction et le développement, en s'intéressant à l'exposition par voie orale ou par voie cutanée. Les différentes possibilités d'études sont présentées ci-dessous. On préfère une étude combinée visant l'exposition par voie cutanée puisqu'elle permettrait d'évaluer directement les effets selon la voie d'exposition pertinente, et éviterait tout calcul complexe de l'absorption cutanée.

Possibilité 1 : Étude des effets sur le plan de la reproduction chez le rat, portant sur deux générations; exposition par voie orale à de l'huile de citronnelle entière;
- toxicité sur le plan du développement chez le rat; exposition par voie orale à de l'huile entière;
- étude de l'absorption cutanée; huile de citronnelle entière.

Possibilité 2 : Étude des effets sur le plan de la reproduction, portant sur une génération; critères d'effet pertinents pour évaluer la toxicité sur le plan du développement; exposition par voie cutanée à de l'huile de citronnelle entière. Il peut être nécessaire d'effectuer une étude sur la tolérance aux doses administrées par voie cutanée pour s'assurer de pouvoir mener l'étude principale sans devoir retirer des sujets à cause de problèmes d'irritation cutanée.

Avant d'entreprendre toute étude, le titulaire doit discuter des protocoles expérimentaux avec l'ARLA. Ces études nécessiteront une modification des protocoles traditionnels.

On encourage fortement les titulaires à former un groupe de travail afin de financer conjointement la génération des données.

Tableau 1 Composition de l'huile de citronnelle (Java) et classement des constituants selon les groupes de congénères (GC)

Constituant	%	% total du GC	Classe chimique	GC[1]	Classe de toxicité[1]	Numéro FEMA Numéro CAS
décanal	0,1	0,1	Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters aliphatiques primaires à chaîne linéaire	1	1	2362 112-31-2
cis-3-hexénol*	0,01	28,3	Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters aliphatiques primaires α ou ß-insaturés (alcènes ou alcynes) à chaîne linéaire ou ramifiée	3	1	2563 928-96-1
acétate de néryle	0,04		Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters aliphatiques primaires α ou ß-insaturés (alcènes ou alcynes) à chaîne linéaire ou ramifiée	3	1	2773 141-12-8
acétate de géranyle	5,07		Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters aliphatiques primaires α ou ß-insaturés (alcènes ou alcynes) à chaîne linéaire ou ramifiée	3	1	2509 105-87-3
géraniol	23,18		Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters aliphatiques primaires α ou ß-insaturés (alcènes ou alcynes) à chaîne linéaire ou ramifiée	3	1	2307 106-24-1
trans-α-farnésol*	0,08	48,26	Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters insaturés aliphatiques primaires à chaîne linéaire ou ramifiée non conjugués ou accolés	4	1	n.d.
mélonal	0,09		Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters insaturés aliphatiques primaires à chaîne linéaire ou ramifiée non conjugués ou accolés	4	1	2389 106-72-9
(Z)-α-farnésol	0,1		Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters insaturés aliphatiques primaires à chaîne linéaire ou ramifiée non conjugués ou accolés	4	1	n.d.
acide citronnellique	0,13		Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters insaturés aliphatiques primaires à chaîne linéaire ou ramifiée non conjugués ou accolés	4	1	3142 502-47-6
acétate de citronnellyle	1,88		Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters insaturés aliphatiques primaires à chaîne linéaire ou ramifiée non conjugués ou accolés	4	1	2311 150-84-5
citronnellol	11,19		Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters insaturés aliphatiques primaires à chaîne linéaire ou ramifiée non conjugués ou accolés	4	1	2309 106-22-9

Constituant	%	% total du GC	Classe chimique	GC[1]	Classe de toxicité[1]	Numéro FEMA Numéro CAS
citronnellal	34,79		Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters insaturés aliphatiques primaires à chaîne linéaire ou ramifiée non conjugués ou accolés	4	1	2307 106-23-0
6-méthyl-5-heptène-2-one	0,01	0,01	Alcools/cétones/cétals/esters saturés ou insaturés aliphatiques secondaires avec esters contenant des alcools secondaires	5	2	2707 110-93-0
terpinèn-4-ol	0,04	5,48	Alcools et esters tertiaires saturés ou insaturés aliphatiques, alicycliques ou aromatiques avec esters contenant des alcools tertiaires	6	1	2248 562-74-3
α-terpinéol	0,05		Alcools et esters tertiaires saturés ou insaturés aliphatiques, alicycliques ou aromatiques avec esters contenant des alcools tertiaires	6	1	3045 98-55-5
acétate de α-terpinyle (acétate de terpinyle)	0,16		Alcools et esters tertiaires saturés ou insaturés aliphatiques, alicycliques ou aromatiques avec esters contenant des alcools tertiaires	6	1	3047 (mélange d'isomères) n.d. 80-26-2 (isomère α)
10-épi-γ-eudesmol*	0,17		Alcools et esters tertiaires saturés ou insaturés aliphatiques, alicycliques ou aromatiques avec esters contenant des alcools tertiaires	6	1	n.d. n.d.
trans-muurolol	0,53		Alcools et esters tertiaires saturés ou insaturés aliphatiques, alicycliques ou aromatiques avec esters contenant des alcools tertiaires	6	1	n.d. 19912-62-0
T-amorphol/bulnésol *	0,65		Alcools et esters tertiaires saturés ou insaturés aliphatiques, alicycliques ou aromatiques avec esters contenant des alcools tertiaires	n.d. /6	1	n.d. 22451-43-6
linalol	0,72		Alcools et esters tertiaires saturés ou insaturés aliphatiques, alicycliques ou aromatiques avec esters contenant des alcools tertiaires	6	1	2635 78-70-6
élémol	3,16		Alcools et esters tertiaires saturés ou insaturés aliphatiques, alicycliques ou aromatiques avec esters contenant des alcools tertiaires	6	1	n.d. 639-99-6
bornéol	0,05	0,27	Alcools/cétones/cétals/esters saturés ou insaturés alicycliques secondaires	8	1	2157 507-70-0
iso-isopulégol*	0,22		Alcools/cétones/cétals/esters saturés ou insaturés alicycliques secondaires	8	I	2962 89-72-9
ß-phellandrène/ 1,8-cinéole	0,07	0,07	Éthers aliphatiques et alicycliques	31/16	32	n.d./ 2465 555-10-2 / 470-82-6

Constituant	%	% total du GC	Classe chimique	GC[1]	Classe de toxicité[1]	Numéro FEMA Numéro CAS
méthyleugénol	0,09 (≥3)	2,54	Allylhydroxybenzènes	18	3	2475 93-15-2
eugénol	2,45		Allylhydroxybenzènes	18	1	2467 97-53-0
δ-élémène*	0,01	12,58	Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	n.d. 20307-84-0
α-terpinène	0,01		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	3558 99-86-5
δ-3-carène	0,01		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	3821 13466-78-9
ß-pinène	0,01		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	2903 127-91-3
tricyclène	0,01		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	n.d. 508-32-7
camphène	0,04		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	2229 79-92-5
α-pinène	0,05		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	2903 80-56-8
terpinolène	0,06		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	3046 586-62-9
ß-phellandrène/ 1,8-cinéole	0,07		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31/16	32	n.d./ 2465 555-10-2 / 470-82-6
sabinène	0,07		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	n.d. 3387-41-5
α-copaène*	0,08		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	n.d. 3856-25-5
myrcène	0,09		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	2762 123-35-3
ß-bourbonène	0,1		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	n.d. 2508-59-3
α-humulène	0,13		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	n.d. 6753-98-6
trans-ß-ocimène	0,19		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	3539 13877-91-3
ß-caryophyllène	0,22		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	2252 87-44-5
cis-ß-ocimène	0,37		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	n.d. 3338-55-4
α-muurolène*	0,46		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	n.d. 10208-80-7
γ-muurolène*	0,67		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	n.d. 30021-74-0

Constituant	%	% total du GC	Classe chimique	GC[1]	Classe de toxicité[1]	Numéro FEMA Numéro CAS
δ-cadinène	1,17		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	1346 (mélange d'isomères) 483-76-1
γ-cadinène	1,74		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	1346 (mélange d'isomères) 39029-41-9
ß-élémène	1,96		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	n.d. 33880-83-0
ß-cubébène*	2,25		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	n.d. 13744-15-5
limonène	2,81		Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	31	1	2633 5989-27-5
% total de l'huile	97.60					

* Jamais signalé auparavant dans l'huile de citronnelle.
La séparation des pics de ß-phellandrène/1,8-cinéole et de T-amorphol/bulnésol n'est pas constante.
n.d. = non déterminé
Remarques :
1 : Ces valeurs ont été attribuées selon les données publiées au sujet des constituants individuels de l'huile de citronnelle et selon les renseignements fournis par la FEMA.

Tableau 2 Données dont on dispose sur la toxicité et choix de critères d'effet par groupe de congénères

Toxicologie du GC 1 (~ 0,1 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE			
Non disponible			
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/D'ONCOGÉNICITÉ			
Non disponible			
ÉTUDES DE LA TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Non disponible			
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ			
Non disponible			

Choix de critères d'effet et facteur de sécurité adéquat pour le GC 1
Données insuffisantes

Toxicologie du GC 3 (~ 28 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE			
CITRAL (études publiées)			
Toxicité orale (gavage) 2 semaines, rat F344, 5/sexe/dose	(pureté inconnue); 0, 570, 1 140, 2 280 mg/kg	DSENO = 1 140 mg/kg	Aucun effet sur la mortalité ou le p.c., ni effet histopathologique; hyperplasie minime de l'épithélium pavimenteux de l'estomac glandulaire chez 2 mâles, à la dose maximale.
Toxicité par voie alimentaire, 14 semaines, rat F344/N, 10/sexe/dose	0, 3 900, 7 800, 15 600, 31 000 ppm (0; 345/335; 820/675; 1 785/1 330 mg/kg/j, mâles/femelles)	DSENO = 335 mg/kg/j (mâles)	≥ 335 mg/kg : diminution du p.c. moyen (5, 13, 27, (n.d.) % mâles; 5; 4; 12; (n.d.) % femelles; diminution par rapport au groupe témoin chez les groupes soumis aux doses faibles, intermédiaires, intermédiaires-fortes et maximales). ≥ 675 mg/kg : diminution de la consommation d'aliments pendant la première semaine de l'étude. ≥ 1 330 mg/kg : tous les rats moribonds ont été tués dans la seconde semaine de l'étude et montraient des signes d'apathie, en plus d'avoir une posture voûtée, des réflexes lents ou absents dans les pattes, les yeux glauques; hyperplasie épithéliale de l'estomac antérieur, hyperkératose, hémorragie et atrophie de la moelle osseuse, néphrotoxicité.
Toxicité orale (gavage), 14 jours, souris, 5/sexe/dose	0, 534, 1 068, 2 137 mg/kg	DSENO = 534 mg/kg/j	≥1 068 mg/kg : hausse de la mortalité chez les mâles; hausse du poids du foie, vacuolisation des hépatocytes chez les femelles à la dose de 1 068 mg/kg et chez les mâles à la dose de 2 137 mg/kg. 2 137 mg/kg : hausse de la mortalité et nécrose de l'estomac antérieur chez les 2 sexes.

Toxicologie du GC 3 (~ 28 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
Toxicité par voie alimentaire, 14 semaines, souris B6C3F$_1$, 10/sexe/dose	0, 3 900, 7 800, 15 600, 31 000 ppm (= 0; 745/790, 1 840/1 820, 3 915/3 870, 8 110/7 550 mg/kg/j, mâles/femelles)	DSENO n.d. DMENO = 745 mg/kg/j	≥ 745 mg/kg : diminution du p.c. moyen; (15/12 % mâles/femelles); augmentation de la consommation d'aliments à la fin de l'étude. ≥ 1 820 mg/kg : augmentation de la consommation d'aliments pendant la première semaine chez les femelles; quelques mâles amaigris. ≥ 3 870 mg/kg : maigreur et léthargie; augmentation de l'incidence de l'atrophie ovarienne; légère hyperkératose et hyperplasie épithéliale de l'estomac antérieur (femelles). 8 110 mg/kg : 4 mâles moribonds sacrifiés à la deuxième semaine.
GÉRANIOL			
Régime alimentaire, 16 semaines, rat	10 000 ppm	DSENO = 10 000 ppm	Aucun effet.
Régime alimentaire, 16 semaines, rat	1 000 ppm	DSENO = 1 000 ppm	Aucun effet.
Régime alimentaire, 27-28 semaines, rat Osborne-Mendel, 10/sexe/dose	1 000 ppm	DSENO = 1 000 ppm	Aucun effet.
ACÉTATE DE GÉRANYLE			
Régime alimentaire, 12 semaines, rat, 15/sexe/dose	48,4 mg/kg p.c./j	DMENO = 48,4	Léger retard de croissance chez les femelles (résultat douteux).
Régime alimentaire, 17 semaines, rat Osborne-Mendel, 10/sexe/dose	0, 0,1, 0,25, 1,0 %	DSENO = 500 mg/kg p.c./j	Aucun effet.
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/D'ONCOGÉNICITÉ			
CITRAL (études publiées)			
Épreuve biologique, 2 ans, rat F344/N, 50/sexe/dose	0, 1 000, 2 000, 4 000 ppm (0, 50, 100, 210 mg/kg/j)	DSENO = 100 mg/kg/j	≥ 50 mg/kg : hausse de la survie (mâles) 210 mg/kg : diminution du p.c. moyen à la semaine 49 et plus (mâles) ou à la semaine 25 et plus (femelles). **Pas de signe de cancérogénicité**.

Toxicologie du GC 3 (~ 28 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
Épreuve biologique, 2 ans, souris B63CF$_1$, 50/sexe/dose	0, 500, 1 000, 2 000 ppm (0, 60, 120, 260 mg/kg/j)	DSENO n.d. DMENO = 60 mg/kg/j	≥ 60 mg/kg : diminution du p.c. moyen à partir de la 30e semaine (femelles); tendance positive pour l'incidence de lymphomes malins (dans la rate, les ganglions mésentériques, le thymus) chez les femelles (3/49, 5/50, 9/50 et 12/50 à 0, 0, 60, 120, 260 mg/kg/j, respectivement). ≥ 120 mg/kg : diminution du p.c. moyen pendant toute la durée de l'étude (mâles). 260 mg/kg : augmentation de l'incidence de lymphomes malins (femelles) (24 % contre 6 % dans les groupes témoins), statistiquement significatif à la dose maximale, mais dans une plage correspondant à des données historiques chez les témoins provenant du NTP. **Pas de signe de cancérogénicité chez les souris mâles; signes équivoques de cancérogénicité chez les souris femelles.**
ACÉTATE DE GÉRANYLE/ACÉTATE DE CITRONNELLYLE			
Toxicité orale (gavage), 103 semaines, rats F344/N, 50/sexe/dose	Acétate de géranyle/acétate de citronnellyle (71 %/29 %) 1 000, 2 000 mg/kg p.c. dans de l'huile de maïs	DSENO = 1 000 mg/kg p.c.	Diminution de la survie à forte dose (mâles : 34/50, 29/50, 18/50). Diminution du p.c. à forte dose (mâles et femelles). Adénomes des tubules rénaux (rare) : 2/50 (4 %) à faible dose chez les mâles. Témoin historique : 1/250 (0,4 %). Légère augmentation de l'incidence de papillomes spinocellulaires à faible dose chez les mâles (0/50, 4/50 (8 %), 1/50 (2 %). Carcinomes squameux, 1/50, à faible dose chez les mâles. Tumeurs cutanées combinées plus fréquentes que dans le groupe témoin ($p < 0,05$). Tumeurs combinées par rapport au groupe témoin historique : 9/250 (3,6 %). Incidence de toutes les tumeurs cutanées combinées semblable à celle enregistrée dans le groupe témoin. La diminution de la survie à forte dose peut avoir diminué la sensibilité de l'essai. **Non cancérogène.**
ÉTUDES DE LA TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
CITRAL (études publiées)			
1 génération et étude de toxicité cutanée sur le plan de la reproduction, 1 portée, rats Wistar vierges, 19-20 femelles/dose	0, 460 mg/kg pendant 60 ou 100 j avant l'accouplement (c.-à-d. que les animaux n'ont pas été traités pendant la grossesse et la période d'allaitement de 21 j); les mères et les petits ont été sacrifiés 21 j après la mise bas.	DSENO pour la toxicité maternelle : > 460 mg/kg/j DSENO pour la toxicité sur le plan de la reproduction : n.d. (DMENO = 460 mg/kg/j) DSENO pour les petits : n.d. (DMENO = 460 mg/kg/j)	Toxicité maternelle : Pas d'effet toxique apparent. Toxicité sur le plan de la reproduction : 28 % de pertes postimplantation (60 j) et 31,8 % de pertes postimplantation (100 j) contre 7,4 % de pertes postimplantation dans le groupe témoin; diminution du nombre de sites d'implantation, diminution de la grosseur des portées, diminution du nombre de follicules embryonnaires et primaires, dégénérescence des follicules ovariens, diminution du nombre de corps jaunes chez les mères traitées avant l'accouplement, seulement dans le groupe traité 100 j. Toxicité pour les petits : Tous les petits des mères traitées de façon topique pendant 100 j sont morts au cours de la première semaine suivant la naissance (diminution de la survie chez les petits). **Signe de toxicité (différée) sur le plan de la reproduction et chez les embryons, et signe de sensibilité accrue chez les fœtus et les nouveau-nés.**

Toxicologie du GC 3 (~ 28 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
Tératogénicité, voie orale (gavage), rats Wistar, 19-20 femelles/groupe	0, 60, 125, 250, 500, 1 000 mg/kg; aux jours de gestation 6 à 15	DSENO maternelle : n.d. DSENO sur le plan du développement = 60 mg/kg	Effets sur les mères : diminution de la consommation d'aliments et du gain en p.c. à ≥ 60 mg/kg Effets sur la reproduction : diminution des implantations, fœtus vivants/mère à ≥ 125 mg/kg Effets sur le développement : diminution du nombre de fœtus vivants à 125 et 1 000 mg/kg p.c./j, augmentation du poids de la rate à 125 mg/kg p.c./j. Retard dans l'ossification à ≥ 125 mg/kg (incidence non reliée à la dose). **Pas de signe de tératogénicité ou de sensibilité fœtale chez les rats.**
Voie orale (gavage), essais préliminaires, reproduction (OECD 421), rats Cij:CD(SD), 12/sexe/groupe	**Citral** (pureté 98,2 %); géranial (pureté 54,99 %); **néral (pureté** 43,6 %) 0, 40, 200, 1 000 mg/kg p.c./j dans de l'huile de maïs Mâles : 46 j Femelles : 39-50 j (14 j avant l'accouplement jusqu'à la 3e journée d'allaitement)	DSENO systémique = 200 mg/kg p.c./j DSENO sur le plan de la reproduction = 1 000 mg/kg p.c./j DSENO petits = 200 mg/kg p.c./j	1 000 mg/kg p.c./j : diminution du gain en p.c. et de la consommation d'aliments (au 5e j chez les 2 sexes; au 4e j de la l'allaitement). Dilatation du bassinet du rein, atrophie des testicules et de l'épididyme, décoloration du foie, épaississement de la muqueuse de l'estomac antérieur (femelles), hyperplasie squameuse, ulcère et infiltration cellulaire de neutrophiles et granulation de la lamina propria (femelles). Petits 1 000 mg/kg : diminution significative du p.c. chez les petits pendant l'allaitement.
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ			
CITRAL			
Test d'Ames, *Salmonella*, TA97a, TA98, TA100, TA102	100 à 700 µg/plaque ± S9	Négatif	
Test d'Ames, *Salmonella*, TA98, TA100, TA1535, 1537	1 à 220 µg/plate ± S9	Négatif	
Test d'Ames, *Salmonella*, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	culture ± S9	Négatif	
Échange de chromatides sœurs, cellules ovariennes de hamsters chinois	culture ± S9	Positif	
Aberration chromosomique, cellules ovariennes de hamsters chinois	culture ± S9	Négatif	
Micronoyau de la moelle osseuse *in vivo*, souris $B6C3F_1$	0, 250 à 750 mg/kg/j pendant 3 j (injection intrapéritonéale)	Négatif	
GÉRANIOL			
Test d'Ames, *Salmonella*, TA92,TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537	0,5 mg/ml	± S9 : Négatif	

Toxicologie du GC 3 (~ 28 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
Aberration chromosomique, fibroblastes de hamsters chinois	0,125 mg/ml	-S9 : Positif	

Choix de critères d'effet et facteur de sécurité adéquat pour le GC 3

Choix d'un critère pour l'exposition cutanée à court terme

DSENO = 60 mg/kg, tirée d'une étude sur le plan du développement chez le rat, au cours de laquelle on a observé une diminution des implantations et du nombre de fœtus vivants à la dose de 125 mg/kg p.c./j.

Choix d'un critère pour l'exposition cutanée à moyen terme

DSENO = 60 mg/kg, tirée d'une étude sur le plan du développement chez le rat, au cours de laquelle on a observé une diminution des implantations et du nombre de fœtus vivants à la dose de 125 mg/kg p.c./j.

Facteur de sécurité

10 Facteur intraspécifique

10 Facteur interspécifique

Toxicologie du GC 4 (~48 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE			
CITRONNELLOL/LINALOL 50/50			
Voie alimentaire, 12 semaines, rat, 10/sexe/dose	50 mg/kg p.c./j	DSENO = 50 mg/kg p.c./j	Diminution significative du p.c. et de la consommation d'aliments en raison de problèmes de sapidité. Aucun changement significatif dans l'apparence, l'analyse d'urine, le taux d'hémoglobine sanguine, le poids du foie et des reins, ni pathologie clinique.
Voie alimentaire, 90 j, rat, 10/sexe/dose	100 mg/kg p.c./j	DSENO = 100 mg/kg p.c./j	Diminution significative de la consommation d'aliments et du gain en p.c. chez les mâles, mais les auteurs attribuent cette situation à la sapidité médiocre.
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/D'ONCOGÉNICITÉ			
Non disponible			
ÉTUDES DE LA TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Non disponible			
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ			
CITRONNELLAL			
Test d'Ames, *Salmonella*, (his-)	0,05 à 500 µg/plaque ± S9	Négatif	
Test d'Ames, *Salmonella*, TA97a, TA98, TA100, TA102	5 à 200 µg/plaque ± S9	Négatif	

Toxicologie du GC 4 (~48 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
Échange de chromatides sœurs, cellules ovariennes de hamsters chinois	3,3 à 100 µmol/L (0,51 à 15,4 µg/ml) - S9	Négatif	
Aberration chromosomique, cellules de hamsters chinois B241	50 nmol/L (0,008 µg/ml) + S9	Faiblement positif	

Choix de critères d'effet et facteur de sécurité adéquat pour le GC 4

Choix d'un critère pour l'exposition cutanée à court terme

Aucune donnée applicable.

Choix d'un critère pour l'exposition cutanée à moyen terme

DSENO = 100 mg/kg p.c./j, tirée d'une étude de toxicité par voie orale de 90 j chez le rat au cours de laquelle on n'a observé aucun effet attribuable au traitement.

Facteur de sécurité

10 Facteur intraspécifique
10 Facteur interspécifique
10 Incertitudes associées à la base de données

Tableau 2. Toxicologie de l'huile de citronnelle, par groupe de congénères (GC)			
Toxicologie du GC 5 (~0,01 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE			
Non disponible			
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/D'ONCOGÉNICITÉ			
Non disponible			
ÉTUDES DE LA TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Non disponible			
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ			
Non disponible			

Choix de critères d'effet et facteur de sécurité adéquat pour le GC 5

Données insuffisantes.

Tableau 2. Toxicologie de l'huile de citronnelle, par groupe de congénères (GC)			
Toxicologie du GC 6 (~5 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE			
CITRONELLOL/LINALOL 50/50			
Voie alimentaire, 12 semaines, rat, 10/sexe/dose	50 mg/kg p.c./j	DSENO = 50 mg/kg p.c./j	Diminution significative du p.c. et de la consommation d'aliments à cause de problèmes de sapidité. Aucun changement significatif dans l'apparence, l'analyse d'urine, le taux d'hémoglobine sanguine, le poids du foie et des reins, ni pathologie clinique.
Voie alimentaire, 90 j, rat, 10/sexe/dose	100 mg/kg p.c./j	DSENO = 100 mg/kg p.c./j	Diminution significative de la consommation d'aliments et du gain en p.c. chez les mâles, mais les auteurs attribuent cette situation à la sapidité médiocre.
ESTERS DE LINALYLE			
Voie alimentaire, 17 à 18 semaines, rat Osborne-Mendel, 10/sexe/dose	1 : Cinnamate de linalyle 2 : Isobutyrate de linalyle 50, 125, 500 mg/kg p.c./j	Cinnamate de linalyle DSENO = 500 mg/kg p.c./j Isobutyrate de linalyle DSENO = 500 mg/kg p.c./j	Aucun effet.
LINALOL			
Voie cutanée, 29 j, rat (Wistar) (étude de détermination des doses en vue d'une étude de 90 j) 2/sexe/dose Voie cutanée, 90 j, rat (Sprague-Dawley), 20/sexe/dose	250 à 4 000 mg/kg p.c./j	DMENO pour la toxicité cutanée et systémique = 250 mg/kg p.c./j	Étude de 29 j ≥ 250 mg/kg p.c./j : 1 mâle mort le 7e j. On a observé à toutes les doses une irritation cutanée et les signes toxiques suivants, reliés à la dose : léthargie, ataxie, horripilation et inconfort. Érythème modéré à grave et œdème léger à modéré. On a observé des saignements ainsi que la formation de croûtes et d'escarres chez un ou plusieurs animaux à toutes les doses. Les taux de phosphatase alcaline ont augmenté avec la dose. On a observé une hyperplasie de l'épithélium légère à modérée sur la peau traitée lors de l'examen histopathologique. 4 000 mg/kg p.c./j : 1 femelle morte au 26e j; diminution du gain en p.c. chez les mâles et les femelles, et augmentation du taux moyen de glucose et de cholestérol, à la dose maximale seulement. Étude de 90 j ≥ 250 mg/kg p.c./j : érythème mineur disparu au bout de 3 semaines; diminution de l'activité. ≥ 1 000 mg/kg p.c./j : diminution du p.c. chez les femelles; érythème léger disparu au bout de 6 semaines. 4 000 mg/kg p.c./j : 11 morts (9 femelles/2 mâles); augmentation du poids du foie; augmentation du poids des reins chez les femelles; hyperplasie de l'épithélium légère à modérée; érythème léger; léthargie chez les femelles.

Tableau 2. Toxicologie de l'huile de citronnelle, par groupe de congénères (GC)			
Toxicologie du GC 6 (~5 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/D'ONCOGÉNICITÉ			
Non disponible			
ÉTUDES DE LA TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Non disponible			
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ			
LINALOL			
Essai de mutation inverse sur bactéries ± S9 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	**Linalol** ≥ 5 000 µg/plaque		Négatif
E. coli WP2uvrA (± S9 non précisé)	**Linalol** 0,125 à 1,0 mg/plaque		Négatif
Test de réparation de l'ADN sur bactéries, *B. subtilis* H17 et M45 (± S9 non précisé)	**Linalol** concentration maximale de 10 µL/disque		Négatif
Synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes de rat	**Linalol** 0,50 µg		Négatif
Mutation génique sur cellules de mammifères (lymphomes de souris L5178Y TK+) ± S9	**Linalol** 150, 200 µg/ml ± S9		Positif
Aberration chromosomique (fibroblastes de hamsters chinois) -S9	**Linalol** 0,25 mg/ml		Négatif

Choix de critères d'effet et facteur de sécurité adéquat pour le GC 6
Choix d'un critère pour l'exposition cutanée aiguë DMENO pour la toxicité cutanée et systémique = 250 mg/kg p.c./j, tirée d'une étude de toxicité cutanée de 29 et de 90 j, établie d'après l'irritation/l'histopathologie cutanée et la diminution de l'activité. Choix d'un critère pour l'exposition cutanée à moyen terme DMENO pour la toxicité cutanée et systémique = 250 mg/kg p.c./j, tirée d'une étude de toxicité cutanée de 29 et de 90 j, établie d'après l'irritation/l'histopathologie cutanée et la diminution de l'activité. Facteur de sécurité 10 Facteur intraspécifique 10 Facteur interspécifique 10 Incertitudes associées à la base de données/utilisation de la DMENO

Tableau 2. Toxicologie de l'huile de citronnelle, par groupe de congénères (GC)			
Toxicologie du GC 8 (~0,3 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE			
Non disponible			
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/D'ONCOGÉNICITÉ			
Non disponible			
ÉTUDES DE LA TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Non disponible			
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ			
Non disponible			

Choix de critères d'effet et facteur de sécurité adéquat pour le GC 8
Données insuffisantes.

Tableau 2. Toxicologie de l'huile de citronnelle, par groupe de congénères (GC)			
Toxicologie du GC 16 (~0,07 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE			
Non disponible			
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/D'ONCOGÉNICITÉ			
Non disponible			
ÉTUDES DE LA TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Non disponible			
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ			
Non disponible			

Choix de critères d'effet et facteur de sécurité adéquat pour le GC 16
Données insuffisantes.

Tableau 2. Toxicologie de l'huile de citronnelle, par groupe de congénères (GC)			
Toxicologie du GC 18 (~2,5 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE			
EUGÉNOL			
Voie alimentaire, 19 semaines, rat Osborne-Mendel, 10/sexe/dose	**Eugénol** 1 000, 10 000 ppm	1 000 ppm	Aucun effet macroscopique.
Voie orale (gavage), 34 j, rat Osborne-Mendel, 20 mâles	**Eugénol** Dose maximale 4 000 mg/kg dans de l'huile de maïs	n.d.	Dose initiale de 1 400 mg/kg, augmentée graduellement jusqu'à 4 000 mg/kg. Huit animaux ont survécu 34 j; 15 ont survécu assez longtemps pour recevoir une dose de 4 000 mg/kg. Estomac : résultats de l'examen macroscopique – la muqueuse de l'estomac antérieur montrait des zones coalescentes couvertes d'une épaisse matière blanche floconneuse, ponctuée d'ulcères mineurs. Résultats de l'examen microscopique – hyperkératose modérément grave de l'épithélium pavimenteux stratifié dans l'estomac antérieur. Os – légère ostéoporose.
Voie alimentaire, 13 semaines, rat F344/N, 10/sexe/dose	**Eugénol** 0, 800, 1 500, 3 000, 6 000, 12 500 ppm	DSENO = 6 000 ppm	12 500 ppm : baisse de 10 % (mâles) et de 6 % (femelles) du p.c. par rapport au groupe témoin. Aucun résultat histopathologique attribuable au composé.
Voie alimentaire, 13 semaines, souris B6C3F$_1$, 10/sexe/dose	**Eugénol** 0, 400, 800, 1 500, 3 000, 6 000 ppm	DSENO = 6 000 ppm	Aucun effet significatif observé sur le p.c. ou la survie ni effet histopathologique notable.
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/D'ONCOGÉNICITÉ			
EUGÉNOL			
Voie alimentaire, 103 semaines, rat F344/N, 50/sexe/dose	**Eugénol** Mâles : 0, 3 000, 6 000 ppm (128, 261 mg/kg p.c./j) Femelles : 0, 6 000, 12 500 ppm (305, 1 538 mg/kg p.c./j)	DSENO = 6 000 ppm	Diminution significative du p.c. chez les femelles ayant reçu de fortes doses. Aucune différence quant à la survie et à la consommation d'aliments. Aucune tumeur attribuable au traitement. Non cancérogène.
103 semaines, souris B6C3F$_1$, 50/sexe/dose	**Eugénol** 0, 3 000, 6 000 ppm (Mâles : 627, 1 237 mg/kg p.c./j Femelles : 731, 1 407 mg/kg p.c./j)	DSENO (femelles) = 3 000 ppm DSENO (mâles) = 6 000 ppm	Diminution significative du p.c. chez les femelles ayant reçu de fortes doses. Aucune différence quant à la survie et à la consommation d'aliments. Chez les mâles : augmentation significative de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires, uniquement dans le groupe ayant reçu la faible dose. Chez les femelles : aucune augmentation significative des tumeurs simples; par contre, on a observé une tendance significative liée à la dose de l'incidence combinée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires. Signes équivoques de cancérogénicité.
ÉTUDES DE LA TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
Non disponible			
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ			
EUGÉNOL			

Tableau 2. Toxicologie de l'huile de citronnelle, par groupe de congénères (GC)			
Toxicologie du GC 18 (~2,5 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
Essai de recombinaison chromosomique, *Saccharomyces cervisiae*, souche RS9	**Eugénol** 0,65 à 2,27 mM ± S9	Positif	
Test d'Ames, *Salmonella*, TA97, TA98, TA100, TA102	**Eugénol** 0,25 à 9,00 mM ± S9	Négatif : TA97, TA100 Faible positif : TA98, TA102 ± S-9 fraction	
Test d'Ames, *Salmonella*; TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA1538	**Eugénol** (pureté de 98,9 %) 60 à 600 µg/plaque ± S9	Négatif	
Synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes primaires de rat	**Eugénol** 10^{-6} à 10^{-3} M	Négatif	
Test du micronoyau de la moelle osseuse, souris CF1, 8/dose	**Eugénol** 100, 400, 600 mg/kg (injection intrapéritonéale)	Positif	

Choix de critères d'effet et facteur de sécurité adéquat pour le GC 18

Choix d'un critère pour l'exposition cutanée à court terme

Aucune valeur de référence pertinente.

Choix d'un critère pour l'exposition cutanée à moyen terme

DSENO = 6 000 ppm, d'après la diminution du p.c. (6 000 ppm × 0,1 [facteur de conversion alimentaire] = 600 mg/kg p.c./j) enregistrée dans le cadre d'une étude de la toxicité par voie alimentaire chez le rat, d'une durée de 13 semaines.

Facteur de sécurité

10 Facteur intraspécifique
10 Facteur interspécifique
10 Incertitudes associées à la base de données

Tableau 2. Toxicologie de l'huile de citronnelle, par groupe de congénères (GC)			
Toxicologie du GC 31 (~13 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE			
LIMONÈNE			
Voie orale (gavage), 6 mois, chien Beagle, 5/sexe/dose	***d*-Limonène** 0, 100, 1 000 mg/kg	DSEO = 100 mg/kg	Augmentation du poids absolu et du poids relatif des reins à 1 000 mg/kg

Tableau 2. Toxicologie de l'huile de citronnelle, par groupe de congénères (GC)			
Toxicologie du GC 31 (~13 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
Voie orale (gavage), 13 semaines, rat F344/N, 10/sexe/dose	***d*-Limonène** 0, 150, 300, 600, 1 200, 2 400 mg/kg	DSENO n.d. pour les mâles DSENO = 600 mg/kg (femelles)	≥ 150 : augmentation liée à la dose de la gravité des néphropathies chez les mâles seulement. ≥ 600 : diminution du p.c. (6, 12, 23 % plus faible que dans le groupe témoin chez les mâles des groupes ayant reçu des doses de 600, 1 200 et 2 400 mg/kg). ≥ 1 200 : pelage rude, léthargie, larmoiement excessif. 2 400 : mort (5/10 mâles; 9/10 femelles) au cours de la première semaine; diminution du p.c. chez les femelles (11 %).
Voie orale (gavage), 13 semaines, souris B6C3F$_1$, 10/sexe/dose	***d*-Limonène** 0, 125, 250, 500, 1 000, 2 000 mg/kg	DSENO = 250 mg/kg p.c.	≥ 500 : une femelle morte ≥ 1 000 : pelage rude, diminution de l'activité, diminution du poids corporel (10 % à 1 000 et 2 000 mg/kg chez les mâles, et 2 % à 1 000 et à 2 000 mg/kg chez les femelles) 2 000 : un mâle et deux femelles morts. On a observé un adénome alvéolaire dans les poumons d'une femelle.
ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE/D'ONCOGÉNICITÉ			
***d*-LIMONÈNE** (études publiées)			
Oncogénicité, voie orale (gavage), 2 ans, rat, 50/sexe/dose	0, 75, 150 mg/kg (mâles) 0, 300, 600 mg/kg (femelles)	DSENO n.d. pour les mâles DSENO pour les femelles = 300 mg/kg	≥ 75 mg/kg : hyperplasie des cellules des tubules rénaux, adénomes et adénocarcinomes rénaux chez les mâles. 600 mg/kg : survie significativement affectée au bout de 39 semaines chez les femelles. **Signe de cancérogénicité chez les rats mâles, mais attribuable à l'alpha-2 µ-globuline, et par conséquent sans pertinence pour les humains d'un point de vue biologique.**
Oncogénicité, voie orale (gavage), 2 ans, souris B63CF$_1$, 50/sexe/dose	0, 250, 500 mg/kg (mâles) 0, 500, 1 000 mg/kg (femelles)	DSENO = 250 mg/kg p.c./j	Pas de lésions ou de tumeurs rénales chez les mâles ou chez les femelles. Mâles 250 mg/kg p.c./j : diminution significative de la survie (33/50, 24/50, 38/50 dans le groupe témoin, à faible dose et à dose élevée); 500 mg/kg p.c./j : incidence accrue d'hépatocytes multinucléaires (8/49, 4/36, 32/50 dans le groupe témoin, à faible dose et à dose élevée); Femelles 1 000 mg/kg p.c. : diminution du p.c. au bout de 28 semaines (5 à 15 %). **Pas de signe de cancérogénicité chez les souris.**

Tableau 2. Toxicologie de l'huile de citronnelle, par groupe de congénères (GC)			
Toxicologie du GC 31 (~13 % de citronnelle)			
Étude/espèce/nombre d'animaux par groupe	**Dose/pureté de la substance à l'essai**	**DSENO (mg/kg p.c./j)**	**Résultats/effets**
ÉTUDES DE LA TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT			
α-TERPINÈNE (études publiées)			
Étude de tératologie, voie orale (gavage), rat Wistar, 15-28 femelles à insémination positive/groupe	0, 30, 60, 125, 250 mg/kg/j aux j de gestation 6 à 15 Pureté de 98 %	DSENO chez les mères = 60 mg/kg DSENO sur le plan du développement = 30 mg/kg	Effets chez les mères : diminution du gain en p.c. à ≥ 125 mg/kg Effets sur le développement : retard de l'ossification de la colonne vertébrale et du sternum, augmentation de l'incidence de malformations de l'os squamosal à ≥ 60 mg/kg; diminution du poids des fœtus à 250 mg/kg. **Signe de sensibilité fœtale.**
***d*-LIMONÈNE**			
Voie orale (gavage), souris, toxicité sur le plan du développement	0, 591, 2 363 mg/kg p.c. aux j de gestation 7 à 12	DSENO chez les mères et sur le plan du développement = 591 mg/kg p.c.	2 363 mg/kg p.c. : diminution significative du gain en p.c. chez les mères. Incidence accrue de côtes lombaires surnuméraires et de côtes soudées, retard dans l'ossification et diminution du gain en p.c. chez les fœtus.
β-MYRCÈNE			
Voie orale (gavage), rat Wistar, toxicité sur le plan du développement	0,25, 0,5, 1,2 g/kg dans de l'huile de maïs aux j de gestation 6 à 15	DSENO chez les mères et sur le plan du développement = 500 mg/kg p.c./j	1,2 g/kg p.c. : diminution du gain en p.c. chez les mères pendant les premières journées du traitement. Une mère sur 29 est morte. Incidence accrue de retard d'ossification et d'anomalies squelettiques chez les fœtus.
Voie orale (gavage), rat Wistar, toxicité sur le plan de la reproduction et du développement	0, 25, 0,5, 1,0, 1,5 g/kg dans de l'huile de maïs, à partir du 15e j de gestation jusqu'à la mise bas, puis pendant l'allaitement jusqu'au sevrage	DSENO = 250 mg/kg p.c./j	≥ 0,5 g/kg : diminution du poids à la naissance, augmentation de la mortalité périnatale, et retard dans l'apparition des points de repère du développement. ≥ 1,0 g/kg : fertilité altérée chez les rejetons femelles.
ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ			
***d*-LIMONÈNE**			
Test d'Ames, *Salmonella*, TA98, TA100, TA1535, TA137	0,3 à 3 333 µg/plaque ± S9	Négatif	
Échange de chromatides sœurs, cellules ovariennes de hamsters chinois	16,2 à 162 µg/ml ± S9	Négatif	
Aberration chromosomale, cellules ovariennes de hamsters chinois	10 à 100 µg/ml ± S9	Négatif	
α-TERPINÈNE			
Test d'Ames, *Salmonella*, TA97a, TA98, TA100, TA1535	n.d. ± S9	Négatif	
β-MYRCÈNE			
Test d'Ames, *Salmonella*, TA97a, TA98, TA100, TA1535	n.d. ± S9	Négatif	

Choix de critères d'effet et facteur de sécurité adéquat pour le GC 31
Choix d'un critère pour l'exposition cutanée aiguë DSENO sur le plan du développement = 30 mg/kg, tirée d'une étude de la toxicité sur le plan du développement chez le rat, établie d'après l'incidence accrue des malformations de l'os squamosal et de l'os basisphénoïde. Choix d'un critère pour l'exposition cutanée à moyen terme DSENO sur le plan du développement = 30 mg/kg, tirée d'une étude de la toxicité sur le plan du développement chez le rat, établie d'après l'incidence accrue des malformations l'os squamosal et le retard d'ossification de la colonne vertébrale et du sternum. Facteur de sécurité 10 Facteur intraspécifique 10 Facteur interspécifique 3 Sensibilité des fœtus et des petits

Tableau 3 Calcul de l'exposition par groupe de congénères subie par les adultes après une application d'insectifuge personnel contenant de l'huile de citronnelle, en supposant une absorption cutanée de 50 %

Les valeurs dans les cellules ombrées sont inférieures au seuil acceptable[5] pour l'exposition alimentaire à ce groupe de congénères (GC)				**% d'huile de citronnelle**			
				15	**15**	**10**	**10**
Groupe de congénères	**Classe chimique (catégorie structurale)**	**Catégorie de toxicité**	**% total du GC**	**Exposition[1] (mg/kg/j)**	**Exposition[3] (mg/j)**	**Exposition[2] (mg/kg/j)**	**Exposition[3] (mg/j)**
1	Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters aliphatiques primaires à chaîne linéaire	I	0,1	0,495	0,347	0,0033	0,231
3	Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters aliphatiques primaires α ou ß-insaturés (alcènes ou alcynes) à chaîne linéaire ou ramifiée	I	28,3	1,401	98,06	0,934	65,373
4	Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters insaturés aliphatiques primaires à chaîne linéaire ou ramifiée non conjugués ou accolés	I	48,26	2,389	167,221	1,593	111,481
5	Alcools/cétones/cétals/esters saturés ou insaturés aliphatiques secondaires avec esters contenant des alcools secondaires	II	0,01	0,0005	0,0347	0,00033	0,0231
6	Alcools et esters tertiaires saturés ou insaturés aliphatiques, alicycliques ou aromatiques avec esters contenant des alcools tertiaires	I	5,48	0,271	18,988	0,181	12,659

Les valeurs dans les cellules ombrées sont inférieures au seuil acceptable[5] pour l'exposition alimentaire à ce groupe de congénères (GC)				% d'huile de citronnelle			
				15	15	10	10
Groupe de congénères	**Classe chimique (catégorie structurale)**	**Catégorie de toxicité**	**% total du GC**	**Exposition[1] (mg/kg/j)**	**Exposition[3] (mg/j)**	**Exposition[2] (mg/kg/j)**	**Exposition[3] (mg/j)**
8	Alcools/cétones/cétals/esters saturés ou insaturés alicycliques secondaires	I	0,27	0,0134	0,936	0,00891	0,624
16	Éthers aliphatiques et alicycliques	II	0,07	0,00347	0,243	0,00231	0,1617
18	Allylhydroxybenzènes	I (III)[4]	2,54	0,126	8,801	0,0838	5,867
31	Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	I	12,58	0,623	43,59	0,415	29,06
Total		I	97,53				
Total		II	0,08				
% total de l'huile			97,61				

*Jamais signalé auparavant dans l'huile de citronnelle.

n.d. = non déterminé

Les catégories de toxicité[5] sont les suivantes :

I : Cinquième centile de la DSEO (mg/kg/j) = 3,0; seuil d'exposition humaine (usage alimentaire) (mg/j) = (3 mg/kg p.c./j/ 70 kg p.c.)/ facteur de sécurité de 100) = 2,1 mg/j.

II : Cinquième centile de la DSEO (mg/kg/j) = 0,91; seuil d'exposition humaine (usage alimentaire) (mg/j) = 0,64 mg/j.

III : Cinquième centile de la DSEO (mg/kg/j) = 0,15; seuil d'exposition humaine (usage alimentaire) = 0,11 mg/j.

Remarques :

1 : Calculé comme suit : (exposition quotidienne de 9,9 mg/kg p.c./j pour 1 application d'une lotion contenant 15 % de citronnelle) × % du groupe de congénères × facteur d'absorption cutanée.

2 : Calculé comme suit : (exposition quotidienne de 6,6 mg/kg p.c./j pour 1 application d'une lotion contenant 10 % de citronnelle) × % groupe de congénères.

3 : Calculé comme suit : exposition à un produit contenant 15 % ou 10 % de citronnelle (mg/kg/j) × 70 kg p.c. = mg/j × [% du composé] × [absorption cutanée de 100 % ou 50 %]. Le seuil est fondé sur l'exposition par voie alimentaire à ces composés lorsqu'ils sont utilisés comme aromatisants.

4 : Dans ce groupe de congénères, le méthyleugénol appartient à la catégorie de toxicité III. Toutefois, ce produit chimique est traité séparément dans l'évaluation des risques.

5 : Seuils d'exposition publiés par Monroe *et al.* (1996), corrigés pour tenir compte d'un p.c. de 70 kg au lieu de 60 kg.

Les valeurs figurant dans les cellules ombrées sont inférieures au seuil d'exposition attribué à la catégorie de toxicité en question (c.-à-d. le seuil d'exposition acceptable).

Tableau 4 Calcul de la marge d'exposition (ME) par groupe de congénères pour les adultes, après une application d'insectifuge personnel contenant de l'huile de citronnelle, en supposant une absorption cutanée de 50 %

Les valeurs dans les cellules ombrées respectent la ME requise (c.-à.-d. acceptable) pour le groupe de congénères (GC) en question.							% d'huile de citronnelle		
							15	15	15
GC	**Classe chimique (catégorie structurale)**	**Catégorie de toxicité**	**% total du GC**	**DSENO court terme**	**DSENO moyen terme**	**Facteur de sécurité**	**Exposition[1] (mg/kg/j)**	**ME court terme**	**ME moyen terme**
1	Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters aliphatiques primaires à chaîne linéaire	I	0,1	L'évaluation des risques est inutile puisque l'exposition se situe sous le seuil acceptable.			0,00495	n.d.	n.d.
3	Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters aliphatiques primaires α ou ß-insaturés (alcènes ou alcynes) à chaîne linéaire ou ramifiée	I	28,3	60	60	100	1,401	43	43
4	Alcools/aldéhydes/acides, acétals et esters insaturés aliphatiques primaires à chaîne linéaire ou ramifiée non conjugués ou accolés	I	48,3	n.d.	100	1000	2,389	n.d.	42
5	Alcools/cétones/cétals/esters saturés ou insaturés aliphatiques secondaires avec esters contenant des alcools secondaires	II	0,01	L'évaluation des risques est inutile puisque l'exposition se situe sous le seuil acceptable.			0,0005	n.d.	n.d.
6	Alcools et esters tertiaires saturés ou insaturés aliphatiques, alicycliques ou aromatiques avec esters contenant des alcools tertiaires	I	5,48	250	250	1000	0,271	922	922
8	Alcools/cétones/cétals/esters saturés ou insaturés alicycliques secondaires	I	0,27	L'évaluation des risques est inutile puisque l'exposition se situe sous le seuil acceptable.			0,0134	n.d.	n.d.
16	Éthers aliphatiques et alicycliques	II	0,07	L'évaluation des risques est inutile puisque l'exposition se situe sous le seuil acceptable.			0,00347	n.d.	n.d.
18	Allylhydroxybenzènes	I (III)[2]	2,54	n.d.	600	1 000	0,126	n.d.	4772
31	Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	I	12.58	30	30	300	0,623	48	48
Total		I	97.53						
Total		II	0,08						
% total de l'huile			97,61						

*Jamais signalé auparavant dans l'huile de citronnelle.
n.d. = non déterminé
Les catégories de toxicité et les seuils d'exposition sont les suivants :
I : Cinquième centile de la DSEO (mg/kg/j) = 3,0; seuil d'exposition humaine (usage alimentaire) (mg/j) = (3 mg/kg p.c./j/70 kg p.c.)/ facteur de sécurité de 100) = 2,1 mg/j.
II : Cinquième centile de la DSEO (mg/kg/j) = 0,91; seuil d'exposition humaine (usage alimentaire) (mg/j) = 0,64 mg/j.
III : Cinquième centile de la DSEO (mg/kg/j) = 0,15; seuil d'exposition humaine (usage alimentaire) = 0,11 mg/j.
Remarques :
1 : Calculé comme suit : (exposition quotidienne de 9,9 mg/kg p.c./j pour 1 application d'une lotion contenant 15 % de citronnelle) × % du groupe de congénères × facteur d'absorption cutanée.
2 : Dans ce groupe de congénères, le méthyleugénol appartient à la catégorie de toxicité III. Toutefois, ce produit chimique est traité séparément dans l'évaluation des risques.
Les valeurs figurant dans les cellules ombrées sont supérieures à la ME requise (c.-à-d. acceptable).

Tableau 5 Calcul de la marge d'exposition (ME) par groupe de congénères pour les adultes, après une application d'insectifuge personnel contenant de l'huile de citronnelle, en supposant une absorption cutanée de 50 %

Les valeurs dans les cellules ombrées respectent la ME requise (c.-à.-d. acceptable) pour le groupe de congénères (GC) en question.							% d'huile de citronnelle 10	10	10
GC	**Classe chimique (catégorie structurale)**	**Catégorie de toxicité**	**% total du GC**	**DSENO court terme**	**DSENO moyen terme**	**Facteur de sécurité**	**Exposition[1] (mg/kg/j)**	**ME court terme**	**ME moyen terme**
1	Alcools/aldéhydes/ acides, acétals et esters aliphatiques primaires à chaîne linéaire	I	0,1	L'évaluation des risques est inutile puisque l'exposition se situe sous le seuil acceptable.			0,0033	n.d.	n.d.
3	Alcools/aldéhydes/ acides, acétals et esters aliphatiques primaires α ou ß-insaturés (alcènes ou alcynes) à chaîne linéaire ou ramifiée	I	28,3	60	60	100	0,934	64	64
4	Alcools/aldéhydes/ acides, acétals et esters insaturés aliphatiques primaires à chaîne linéaire ou ramifiée non conjugués ou accolés	I	48,3	n.d.	100	1000	1,593	n.d.	63
5	Alcools/cétones/cétals/ esters saturés ou insaturés aliphatiques secondaires avec esters contenant des alcools secondaires	II	0	L'évaluation des risques est inutile puisque l'exposition se situe sous le seuil acceptable.			0,0003	n.d.	n.d.
6	Alcools et esters tertiaires saturés ou insaturés aliphatiques, alicycliques ou aromatiques avec esters contenant des alcools tertiaires	I	5,48	250	250	1 000	0,181	1 382	1 382
8	Alcools/cétones/cétals/ esters saturés ou insaturés alicycliques secondaires	I	0,27	L'évaluation des risques est inutile puisque l'exposition se situe sous le seuil acceptable.			0,00891	n.d.	n.d.
16	Éthers aliphatiques et alicycliques	II	0,1	L'évaluation des risques est inutile puisque l'exposition se situe sous le seuil acceptable.			0,00231	n.d.	n.d.
18	Allylhydroxybenzènes	I (III)[2]	2,54	n.d.	600	1 000	0,0838	n.d.	7 158
31	Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques	I	12,6	30	30	300	0,415	72	72
Total		I	97,5						
Total		II	0,08						
% total de l'huile			97,61						

*Jamais signalé auparavant dans l'huile de citronnelle.
n.d. = non déterminé

Les catégories de toxicité et les seuils d'exposition sont les suivants :

I : Cinquième centile de la DSEO (mg/kg/j) = 3,0; seuil d'exposition humaine (usage alimentaire) (mg/j) = (3 mg/kg p.c./j/70 kg p.c.)/facteur de sécurité de 100) = 2,1 mg/j.

II : Cinquième centile de la DSEO (mg/kg/j) = 0,91; seuil d'exposition humaine (usage alimentaire) (mg/j) = 0,64 mg/j.

III : Cinquième centile de la DSEO (mg/kg/j) = 0,15; seuil d'exposition humaine (usage alimentaire) = 0,11 mg/j.

Remarques :

1 : Calculé comme suit : (exposition quotidienne de 6,6 mg/kg p.c./j pour 1 application d'une lotion contenant 10 % de citronnelle) × % du groupe de congénères

2 : Seuils d'exposition publiés par Monroe *et al.* (1996), corrigés pour tenir compte d'un p.c. de 70 kg au lieu de 60 kg.

Références

Carlin, J.T., S. Kramer and C. Ho. 1988. *Comparison of Commercial Citronella Oils from Various Origins. In Flavors and Fragrances: A World Perspective*. Edited by Brian M. Lawrence, Braja D. Mookherjee and Brian J. Willis; Elsevier Science Publishers B. V.: Amsterdam, The Netherlands. pp. 495–504.

Dick, I.P., P.G. Blain and F.M. Williams. 1997. The percutaneous absorption and skin distribution of lindane in man. II. In vitro studies. *Human and Experimental Toxicology*. 16(11):652–7.

Dorne, J.L., and A.G. Renwick. 2005. The refinement of uncertainty/safety factors in risk assessment by the incorporation of data on toxicokinetic variability in humans. *Toxicological Sciences*. 86(1):20–26.

Dorne, J.L., et al. 2005. Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factos for chemical risk assessment: a review. *Food and Chemical Toxicology*. 43:203–216.

European Commission, Committee for Cosmetic Products, and Non-food Products Intended for Consumers, Minutes of the 14th Plenary Meeting, Brussels, 24 October 2000. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/docshtml/sccp_out134_en.htm

European Commission, Scientific Committee on Food. 26 September 2001. Opinion of the scientific committee on food on methyleugenol (4-allyl-1,2-dimethoxybenzene). SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/4 ADD1 FINAL. www.ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out102_en.pdf

European Commission. 2002. *Guidance Document on Dermal Absorption*. November 2002. http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkdoc20_rev_en.pdf

Monroe, I.C., Mattia, A. (2004) 2004. The safety evaluation of natural flavouring complexes. In: JECFA. Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants: Sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 10–19 June 2003, Rome. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) / World Health Organization (WHO), Geneva, WHO Food Additives Series, No. 52, pp. 435–459. http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/924166052x.pdf

National Toxicity Program. 1998. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyleugenol (CAS No. 93-15-12) in F344/N rats and B6C3F$_1$ Mice (Gavage Studies). Technical Report Series No. 491. National Institutes of Health Publication No. 98-3950. United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicity Program, Research Triangle Park, North Carolina.

Moody, R.P., and L. Ritter 1989. Dermal absorption of the insecticide lindane in rates and rhesus monkeys: effect of anatomical site. *Journal of Toxicology and Environmental Health.* 28:161–169.

Reifenrath, W.G., et al. 1984. Percutaneous penetration in the hairless dog, weanling pig and grafted athymic nude mouse: evaluation of models for predicting skin penetration in man. *British Journal of Dermatology*. III, Supplement 27: 123–135.

Smith, R.L., et al. 2005. A procedure for the safety evaluation of natural flavor complexes used as ingredients in food: essential oils. *Food and Chemical Toxicology*. 43: 345–363.